

**Experimentelle Untersuchungen
über die biologische Verträglichkeit
von Lutrol 9**

Günter Brittinger

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Gewerbehygienisch-Pharmakologischen Institut der
Badischen Anilin- und Sodafabrik-Ludwigshafen am Rhein
Leiter: Prof. Dr. H. OETTEL

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE BIOLOGISCHE VERTRÄGLICHKEIT VON LUTROL 9

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München



vorgelegt von
Günter Brittinger
aus
Mannheim

München 1958

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. A. W. FORST
Dekan: Prof. Dr. W. BÜNGELER

Tag der mündlichen Prüfung: 11. März 1958

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
A. EINLEITUNG	5
B. SCHRIFTTUM	6
C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	10
I. Akute Versuche	10
1. Intravenöse Applikation:	
a. Maus	11
b. Kaninchen	11
c. Katze	13
2. Intraperitoneale Applikation:	
a. Maus	14
b. Ratte	14
c. Meerschweinchen	15
3. Intramuskuläre Applikation	
Ratte	15
4. Subcutane Applikation:	
Maus	16
5. Orale Applikation:	
a. Ratte	16
b. Meerschweinchen	17
II. Subakute Versuche	17
1. Intraperitoneale Applikation:	
a. Maus	17
b. Meerschweinchen	19
2. Intramuskuläre Applikation:	
a. Ratte	20
b. Kaninchen	22
c. Katze	23
3. Subcutane Applikation:	
Ratte	25
4. Orale Applikation:	
a. Kaninchen	29
b. Katze	31
III. Lokale Reizwirkung	33
IV.. Diureseversuche	36
Hämolyseversuche	38
Ausscheidungs- und Resorptionsgeschwindigkeit	40
D. DISKUSSION	44
E. ZUSAMMENFASSUNG	51
F. LITERATUR	52

A. EINLEITUNG

Vor rund 30 Jahren gelang es in der Badischen Anilin- und Soda-fabrik zu Ludwigshafen am Rhein, mit mehreren Verfahren die Erkenntnisse von WURTZ technisch zu nutzen und damit größere Mengen hochpolymerer Kondensate des Äthylenoxyds, sogenannte Polyäthylenglykole (PÄG.) zu erzeugen. Diese zweiwertigen Alkohole, die je nach dem Polymerisationsgrad flüssig oder fest sind, zeichnen sich durch ein hervorragendes Lösevermögen für viele organische Substanzen aus. Daher wurde ihre medizinisch-pharmazeutische Verwendbarkeit sehr bald in Erwägung gezogen und zwar zunächst als Salben- und Suppositoriengrundlagen. Für diesen Zweck waren naturgemäß die halbfesten und festen PÄG. am besten geeignet, deren biologische Verträglichkeit eingehend untersucht worden ist (Zusammenfassende Darstellung bei SCHÜTZ, I).

Seit einer Reihe von Jahren wird nunmehr aber auch die Möglichkeit eines Einsatzes flüssiger PÄG. als Lösungsvermittler für die orale und parenterale Applikation von Pharmaka diskutiert. Da die niedermolekularen Verbindungen im Organismus eine gewisse Giftwirkung entfalten, konzentrierte sich das Interesse auf die PÄG. vom Molekulargewicht 200 bis etwa 600. Besondere Beachtung wurde dem PÄG. mit dem durchschnittlichen Molekulargewicht 400 (Handelspräparat: Lutrol 9, BASF) geschenkt. Obwohl über diese Substanz besonders in der amerikanischen Literatur eine Reihe von toxikologischen und pharmakologischen Untersuchungen vorliegt, schienen doch einige Probleme, insbesondere die parenterale Toxizität des Produktes, seine lokale, hämolytische und diuretische Wirkung sowie sein Schicksal im Körper noch nicht hinreichend geklärt zu sein. Da an einen Lösungsvermittler bezüglich seiner biologischen Verträglichkeit sehr hohe Anforderungen gestellt werden müssen (LOESER, QUADBECK), wurden diese Fragestellungen in Tierversuchen studiert und die Möglichkeit der parenteralen und oralen Verwendung von PÄG. 400 beim Menschen erörtert. Ihre besondere Begründung erhielten diese Untersuchungen durch die Tatsache, daß in Deutschland bislang die Anwendung von Glykolen und Glykoläthern in Lebensmitteln durch die Glykolverordnung (RUNDERLASS) und andere Erlasse (SITZUNGSBERICHT; vgl. dazu MEYER) noch immer untersagt bzw. umstritten ist.

B. SCHRIFTTUM

1. Polyäthylenglykol 400

Über die physikalisch-chemischen Eigenschaften von PÄG. 400 liegt eine große Anzahl von Untersuchungen vor (BENK, LOESER, SCHIRM I u. II, SCHÖLLER, SHAFFER u. M. V, TSCHAKERT u. M. u. a.).

Während beim Menschen nach oraler Aufnahme niedermolekularer Glieder der PÄG.-Reihe (z. B. Äthylenglykol, Diäthylenglykol) Zwischenfälle beobachtet wurden (ANON., CALVERY u. M., DOTZAUER), konnten sich alle Autoren bei ihren akuten Tierversuchen von der geringen Schädlichkeit des PÄG. 400 überzeugen (CARPENTER u. M.; SMYTH u. M. I, III, V). Allerdings stützen sich diese Angaben ausschließlich auf Versuche mit oraler Applikation. Das erst nach Verabreichung hoher Dosen beobachtete akute Vergiftungsbild hatte im wesentlichen den Charakter einer zentralen Dämpfung, die von BORNMANN (II, III, IV, V) als 'narkotischer Effekt' bezeichnet und als eine 'Grundwirkung der Glykole' für deren Frühtoxizität verantwortlich gemacht wird. Leber- und Nierenschädigungen konnten gelegentlich festgestellt werden. Nach BORNMANN (I) führte die Verabreichung von Lutrol 7 (= PÄG. mit 7 Polymeren des Äthylenoxyds) nur zu einer ganz schwachen bzw. fraglichen Steigerung des Galleflusses. Spättodesfälle waren nach einmaliger Zufuhr von PÄG. 400 selten. Zur Klärung der subakuten Verträglichkeit wurde die Substanz ebenfalls oral verabreicht. Nur in 1 Versuch (SMYTH u. M. II) erhielten 5 Kaninchen 30 Tage lang täglich etwa 0,35 g/kg PÄG. 400 in 5 %iger Lösung intravenös. 4 Tiere blieben symptomlos, 1 Tier starb und zeigte trübe Schwellung des Leber- und Nierenparenchyms. Die gleichen Forscher, die schon früher die gute Verträglichkeit höhermolekularer PÄG. festgestellt hatten (SMYTH u. M. VI), applizierten PÄG. 400 bei Ratten im oralen 90-Tage-Versuch. Sie setzten es dem Trinkwasser (SMYTH u. M. III) bzw. der Diät zu (SMYTH u. M. IV). Daneben führten sie ebenfalls an der Ratte eine zweijährige Applikation durch, wobei PÄG. 400 laufend der Diät beigemischt wurde (SMYTH u. M. IV). Schließlich erhielten 4 Hunde über 1 Jahr hin mit PÄG. 400 zubereitetes Futter (Smyth u. M. IV). Bereits in früheren Untersuchungen hatten SMYTH u. M. (I) eine ähnliche Versuchsanordnung gewählt. Bei diesen Versuchen ließen sich gewisse toxische Zeichen nachweisen (Nekrosen der Nierentubuli, Wachstumshemmung bzw. Gewichtsabnahme), die jedoch inkonstant bzw. nur wenig ausgeprägt waren.

Über die lokale Reizwirkung von PÄG. 400 nach parenteraler Zufuhr liegt die Angabe von CARPENTER u. M. vor, daß die intramuskuläre Injektion von 2.0 ccm/kg in die hinteren Extremitäten des Hundes zu einer mehrere Tage anhaltenden funktionellen Lähmung dieser Gliedmaßen führte. Nach 14 bis 18 Tagen waren die normalen Verhältnisse wiederhergestellt. Die übrigen in der gleichen Arbeit berichteten Versuche fanden mit PÄG. 300 statt, so daß ihre Ergebnisse nicht ohne weiteres auf PÄG. 400 übertragen werden dürfen. Subcutan wurden im Rattenversuch 2.5, 5.0 und 10.0 ccm/kg PÄG. 300 injiziert. Daraufhin wurde nach 24 Stunden eine Bleichung der darüberliegenden Haut und nach 48 Stunden die Bildung einer trockenen Kruste mit darunter befindlichen petechialen Blutungen beobachtet. Sowohl im intramuskulären als auch im subcutanen Versuch war die Wirkung von 1,2-Propandiol völlig identisch.

Interessant ist die Mitteilung von LOESER u. M. und MEYER u. M., daß PÄG. 200 bei parenteraler Zufuhr Hämoglobinurie verursacht, während PÄG. 600 diesen Effekt nicht mehr besitzt. Diese Beobachtung scheint dafür zu sprechen, daß PÄG. mit höherem Polymerisationsgrad eine geringere hämolytische Eigenschaft besitzen als niedermolekulare Verbindungen. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang die Feststellung von SMYTH u. M. (II, III), daß 10- oder höherprozentige Lösungen verschiedener Carbowax-Verbindungen (Carbowax-PÄG. mit Molekulargewicht > 1000) *in vitro* die Erythrozyten 'einkerbten' und verklumpen und *in vivo* nach intravenöser Injektion sogar Thrombosen erzeugen können. Analog dazu fand auch HARRIS bei seinen mit Diäthylenglykol durchgeführten Rattenversuchen nach Applikation hoher Dosen die Bildung von Thromben in den Nierenvenen. SULZER, der *in vitro* die Agglutinationskraft von Polyäthylenoxyd (= Postonal, Molekulargewicht 5000 bis 10000) studierte, konnte diese Wirkung verifizieren und glaubt, daß es sich dabei möglicherweise um die Folge von Adsorptionsphänomenen handelt. Der Effekt war allerdings im Vergleich zu den mitgetesteten höhermolekularen Verbindungen anderer chemischer Zusammensetzung nur gering.

Die toxikologisch sehr wichtige Frage der Resorptions- und Ausscheidungsbedingungen von PÄG. 400 wurde von amerikanischen Autoren untersucht. SHAFFER u. M. (III) arbeiteten zu diesem Zweck eine gravimetrische Nachweismethode für PÄG. aus, die zusammen mit einer Modifikation des von MORGAN angegebenen Verfahrens für Blut-, Urin- und Faeces-Bestimmungen von PÄG. 400 im Tier- und Menschenversuch Verwendung fand (CARPENTER u. M., SHAFFER u. M. I u. IV). Nach intravenöser Injektion erschienen im Verlaufe von 48 Stunden p. i. im Mittel etwa 77 % der zugeführten Menge PÄG. 400 im Urin. Nach subcutaner und intramuskulärer Applikation wurden etwa 86 - 95 % PÄG. 400 im Verlaufe von 24 - 48 Stunden p. i. im Harn gefunden. Die Gesamtresorption aus dem Darm

nach oraler Gabe betrug beim Kaninchen etwa 82 - 91 %. Auch hier konnte PÄG. 400 im Urin nachgewiesen werden, allerdings in unterschiedlichen Mengen: Mensch 40 - 49 %, Kaninchen 18 - 44 % der verabreichten Dosis. Es konnte weiterhin der Nachweis erbracht werden, daß PÄG. 400 weitgehend in der extrazellulären Flüssigkeit des Organismus verteilt wird und wie Kreatinin durch Glomerulusfiltration in den Harn gelangt (Clearance-Untersuchungen). Frühere Versuche (SHAFFER u. M. II) hatten bewiesen, daß höhermolekulare PÄG. (Carbowax 1000 und 6000) nach intravenöser Injektion zu 85 bzw. 96 % im Urin ausgeschieden werden. Ein Anhalt für eine Retention im Gewebe oder extrarenale Eliminierung der PÄG., etwa mit der Galle (SHAFFER u. M. IV), hatte sich nach Auffassung der Untersucher nicht ergeben. So kamen SHAFFER u. M. IV) zu dem Schluß, daß zur Erklärung der nicht mit dem Urin ausgeschiedenen und auch anderweitig nicht nachweisbaren PÄG. 400-Menge ein Abbau der Substanz im Körper anzunehmen sei. Es war jedoch nicht möglich, diese hypothetischen Abbauprodukte zu identifizieren; allerdings konnte wahrscheinlich gemacht werden, daß es sich nicht um Äthylen-glykol handelt.

2. 1,2-Propandiol (Vergleichssubstanz)

Die zahlreichen Untersucher fanden übereinstimmend eine gute Verträglichkeit dieser Verbindung im akuten Versuch (HANZLIK, HANZLIK u. M. I, III; HUNT I, II; KAREL u. M.; KESTEN u. M. I, II; KLEINSORG; LAMPE u. M.; LATVEN u. M.; LAUG u. M.; LEHMAN u. M.; SCHOLZ I, II; SEIDENFELD u. M.; SMYTH u. M. V; THOMAS u. M.; WEATHERBY u. M.; WILEY u. M.). Im subakuten Rattenversuch wurde 1,2-Propandiol dem Trinkwasser in wechselnder Konzentration zugegeben (HUNT I, II; HOLCK; SEIDENFELD u. M.), in die Diät eingewogen (HANZLIK u. M. III) oder mit der Schlundsonde verabreicht (HANZLIK u. M. III). Am Kaninchen applizierten BRAUN u. M. 8,0 ccm/kg der Substanz insgesamt 50 mal in täglichen Abständen. In jedem der genannten Versuche wurde 1,2-Propandiol relativ gut toleriert. Dies wurde teilweise auf die Tatsache zurückgeführt, daß die Verbindung in der Leber in Glykogen umgebaut werden kann und somit einen echten Nährwert zu besitzen scheint (HUNT I, II; HANZLIK u. M. IV; RUDNEY; SALTER u. M.). Andererseits finden sich aber auch Angaben, daß gerade bei diesen langdauernden Versuchen degenerative Veränderungen der Leberzellen und der gewundenen Nierentubuli zu beobachten waren (HANZLIK u. M. III, SEIDENFELD u. M.). Besonders aufschlußreich sind die Befunde von DOERR u. M., der bei seinen Ratten neben Gewichtsabnahme, Blutveränderungen, Durchfällen und Albuminurie histologisch akute Nephrosen II. Grades, Verfettung der Henleschen Schleifen, seröse Hepatitiden mit Verfettung der Kupfferschen Sternzellen, trübe

Schwellung des Herzmuskels und Ganglienzellentartungen im Gehirn feststellte. Allerdings benötigten diese Schädigungen für ihre Entstehung lange Vergiftungszeiten (27 - 29 Tage) und waren im Vergleich zur Giftwirkung anderer Glykole nur gering.

Die lokale Reizwirkung wurde am Tier (CARPENTER u. M., HANZLIK, HUNT II, LATVEN u. M., SCHOLZ I, SEIDENFELD u. M.) und am Menschen (HANZLIK u. M. I, II; SEIDENFELD u. M.) untersucht. Sie war im ganzen nur wenig ausgeprägt, variierte jedoch in den einzelnen Versuchen etwas.

In vivo führte nur die parenterale Applikation von 1,2-Propandiol zu einer Hämolyse, während nach oraler Zufuhr niemals Zeichen hämolytischer Vorgänge, insbesondere keine Hämoglobinurie, beobachtet wurden (BORNMANN II, III, IV, VI; LEHMAN u. M., LOESER). Naturgemäß war die Hämolyse am stärksten bei direkter Injektion der Substanz in die Blutbahn (BORNMANN II, III, IV, VI; LEHMAN u. M.; KESTEN u. M. II). KESTEN u. M. (II) beschrieben bei ihren Kaninchen Hämoglobinausgüsse in der Nierenrinde, die als Folge einer vorausgegangenen Hämolyse gedeutet werden müssen. In seiner hämolytischen Wirkung verhält sich 1,2-Propandiol offenbar ähnlich wie Glyzerin und der ebenfalls dreiwertige Alkohol 1,2,4-Butantriol (BORNMANN u. M. I, KOPF u. M.).

Nach BORNMANN (II, III, IV) ergibt der diuretische Effekt zusammen mit einer Nierenquellung und zellulären Nierenschädigung den sogenannten 'renaln Wirkungskomplex' der Glykole. Eine diuretische Wirkung ist bewiesen für Äthylenglykol, Diäthylenglykol, 1,3-Butandiol und 1,2-Propandiol (BORNMANN u. M. II, LEHMAN u. M., WINKLE), sowie für Glyzerin (SCHÜBEL). Nach BORNMANN (II), LEHMAN u. M. und WINKLE gehört 1,2-Propandiol zu den milden Diuretica unter den Glykolen.

Wie Untersuchungen von HANZLIK u. M. (III), LEHMAN u. M., WHITLOCK u. M. und WINKLE zeigten, werden etwa 30 - 50 % des zugeführten 1,2-Propandiol im Urin wiedergefunden. Eine sehr große Rolle scheinen jedoch neben der Nierenausscheidung folgende Entgiftungsmechanismen zu spielen: der Abbau (eventuell zu Milch- und Brenztraubensäure; SCHOLZ I, II), mit dem bereits POHL um die Jahrhundertwende rechnete; die Paarung mit Glucuronsäure (MIURA); der Umbau zu Glykogen in der Leber und die extrarenale Ausscheidung, z. B. mit dem Speichel (HANZLIK u. M. III). Von einer Retention im Gewebe ist nirgends die Rede, obwohl sie allerdings bis heute auf experimentellem Wege ausgeschlossen wurde. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß noch 1949 von staatlicher Seite (SITZUNGSBERICHT) eine weitere Nachprüfung der Frage empfohlen wurde, ob 1,2-Propandiol ein kumulativer Effekt zukommt.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Versuchssubstanzen:

Test - Substanz:

Lutrol 9 (BASF) = gereinigtes Polyäthylenoxydkondensationsprodukt (Polyäthylenglykol) mit einem Molekulargewicht von etwa 400. Es entspricht dem Polyäthylenglykol 400 der nordamerikanischen Pharmakopöe (PHARMACOPEIA). Kennzahlen (MERKBLATT): Spez. Gewicht $D_{20}^0 = 1.110-1.140$, pH = 5 - 7.

Die Substanz kam in Form mehrerer Chargen zur Anwendung ('Partie' 1, 5, 10, 11).

Vergleichs - Substanzen:

1. 1, 2-Propandiol (= 1,2-PROPYLENGLYKOL BASF). Nach Mitteilung des Herstellers entspricht es den Forderungen der nordamerikanischen Pharmakopöe (PHARMACOPEIA). Molekulargewicht 76,09, spez. Gewicht 1.035-1.037.
2. Äthylendiamin (Th.SCHUCHARDT, München). Nach Mitteilung des Herstellers handelt es sich um ein wasserfrei über Natrium destilliertes, reines Produkt. Spez. Gewicht 0,905, pH = 14,0.
3. Diäthanolamin (E.MERCK, Darmstadt). Spez. Gewicht etwa 1.097, pH etwa 11.
4. Polyäthylenglykol 400 (USA). Die Kennzahlen entsprechen der nordamerikanischen Pharmakopöe (PHARMACOPEIA).

Wenn nicht anders angegeben, wurden Lutrol 9, 1,2-Propandiol und PÄG. 400 (USA) unverdünnt, Äthylendiamin und Diäthanolamin nach vorheriger Neutralisation mit HCL in 1.0, 10.0 oder 20.0 %iger Lösung verabreicht.

Tiermaterial:

Gesamtzahl: 2048 Tiere (Albinomäuse, Albinoratten, Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen). Die Tiere wurden in geräumigen Käfigen gehalten und mit der gebräuchlichen Standard-Kost gefüttert.

I. AKUTE VERSUCHE

Methodik:

Die Substanzen wurden in ccm bzw. g pro Kilogramm Körpergewicht dosiert und einmal appliziert. Die im Verlaufe einer 8-tägigen Beobachtungszeit auftretenden Symptome und Todesfälle wurden registriert. Zur Beurteilung der Verträglichkeit wurde die LD₅₀ benutzt. Die Ermittlung erfolgte auf graphischem Wege unter Verwendung der von LITCHFIELD u.M. angegebenen Methode. In besonderen Fällen fand mit Hilfe eines von den gleichen Autoren entwickelten Verfahrens ein Toxizitätsvergleich der einzelnen Substanzen statt.

Ergebnisse:

1. INTRAVENÖSE APPLIKATION

a) Maus:

Injektion der Substanzen in die hyperämisierte Schwanzvene. Tiere aus 2 Zuchten (R, G).

Toxizität:

Substanz	Partie	Zucht	Tierzahl	LD ₅₀ ccm/kg	Statist. Schwankung	LD ₀₊	LD ₁₀₀₊₊
Lutrol 9	5	R	76	6,20	5,69=6,75	4,0	7,0
	5	G	30	5,20	4,72=5,72	4,0	6,3
	10	R	100	6,50	5,78=7,31	3,16	7,0
	11	R	40	7,00	6,50=7,50	5,0	8,0
	11	G	90	4,70	3,92=5,64	?	7,0
1,2-Pro- pandiol	-	R, G	130	6,80	6,12=7,55	4,47	12,6
Äthylendi- amin	-	R, G	15	> 0,2 < 0,4 g/kg	-	0,2 ?	0,4 ?
1 % i. H ₂ O							
Diäthanol- amin, 1=10 % i. H ₂ O	-	R	25	etwa 0,86 g/kg	0,49=1,51	0,2 ?	2,0 ?

+) = Dosis, die keines der Versuchstiere tötet

++) = Dosis, die sämtliche Versuchstiere tötet

Symptome:

Lutrol 9, Äthylendiamin, Diäthanolamin: Narkotische Zeichen mit teilweise starker Exzitation. Spättodesfälle selten. 1,2-Propandiol: Narkotische Zeichen mit teilweise starker Exzitation. Spättodesfälle etwas häufiger als nach Lutrol 9.

b) Kaninchen:

Injektion der Substanzen in die hyperämisierte Ohrrendvene.

Toxizität:

Substanz	Partie	Tierzahl	LD ₅₀ ccm/kg	Statist. Schwankung	LD ₀	LD ₁₀₀
Lutrol 9	5, 10, 11	28	5,80	4,06=8,29	2,02	9,45
1,2-Pro- pandiol	-	25	2,98	2,24=3,96	2,0	7,00
Äthylendi- amin	-	9	etwa 0,26 g/kg	0,17=0,40	?	0,40 ?
10 % i. H ₂ O						
Diäthanol- amin	-	5	etwa 2,00 g/kg	1,37=2,92	?	2,60 ?
20 % i. H ₂ O						

Toxizitätsvergleich zwischen Lutrol 9 und 1,2-Propandiol: Toxizität von 1,2-Propandiol 1.95 (1.24-3.08) mal größer als die von Lutrol 9.

Allgemeinsymptome:

Lutrol 9: Nach 3.0 ccm/kg und mehr narkotische Zeichen mit Exzitation. Erholung spätestens nach 24 Stunden. Exitus sofort oder nach 12-24 Stunden. 1,2-Propandiol: Nach 2.5 ccm/kg und mehr narkotische Zeichen mit Exzitation. 1 Tier Blutaustritte in die Iris. Exitus sofort oder nach 1-6 Tagen. Äthylendiamin: Narkotische Zeichen mit Exzitation. Exitus sofort oder nach 12 Stunden. Diäthanolamin: Narkotische Zeichen. Exitus sofort.

Lokale Reizwirkung:

Lutrol 9: An den Injektionsohren gelegentlich mäßige ödematöse Schwellung, Hyperämie und leichte Krustenbildung. 1,2-Propandiol: Erscheinungen wie nach Lutrol 9, jedoch stärker ausgeprägt. Äthylendiamin: Bei den verabreichten Konzentrationen keine Besonderheiten. Diäthanolamin: 1 Tier Schwellung und Hyperämie des Injektionsohres.

Urinbefunde:

Lutrol 9: Eiweiß ab 5.0 ccm/kg gelegentlich pos. Zucker neg. Urobilinogen in 1 Fall pos. Sediment: Bis 5.6 ccm/kg gelegentlich Erythrozyten, ab 5.6 ccm/kg Blutschatten, Erythrozyten. Spektroskop. o.B. 1,2-Propandiol: Eiweiß gelegentlich pos. Zucker neg. Urobilinogen in 2 Fällen pos. Sediment: Blutschatten, Hämoglobinzylinder, Erythrozyten, selten hyaline, granulierte und Epithel-Zylinder. Spektroskop. nach 2.0 ccm/kg bei 1/1 Tier, nach 3.0 ccm/kg bei 2/2 Tieren, nach 4.0 ccm/kg bei 2/3 Tieren und nach 5.0 ccm/kg bei 2/2 Tieren 1 Tag p.i. Oxy- oder Met-Hämoglobin. Äthylendiamin: Eiweiß häufig pos. Zucker und Urobilinogen neg. Sediment: In 1 Fall hyaline und granulierte Zylinder. Diäthanolamin: Eiweiß in 1 Fall pos. Zucker und Urobilinogen neg. Sediment: in 1 Fall granulierte Zylinder, gelegentlich Erythrozyten.

Pathologisch-anatomische Befunde (makroskopisch):

Lutrol 9: In einigen Fällen Herzdilatation, Hyperämie der Leber und der Darmgefäße, Anämie der Milz, starke Schleimsekretion im Dünndarm. 1,2-Propandiol: Konstant Hämolyse, Herzdilatation, Lungenödem, blutige Infiltration der gesamten Niere oder des Nierenmarks, teilweise blutige Schleimsekretion im Jejunum. Äthylendiamin: Vereinzelt Lungenödem, akute Leberstauung und Enteritis. Diäthanolamin: Keine Besonderheiten.

c) Katze:

Injektion der Substanzen in die hyperämisierte V. saphena magna.

Toxizität:

Substanz	Partie	Tierzahl	LD ₀ (ccm/kg)	LD ₁₀₀ (ccm/kg)
Lutrol 9	5	10	5.0	7.0-10.0 ?
1,2-Propandiol	-	12	3.0	8.0 ?
Diäthanolamin, 20 % i.H ₂ O	-	7	1.0 (g/kg)	2.0-3.0 ? (g/kg)

Symptome:

Lutrol 9: Nach 3.0 ccm/kg und mehr narkotische Zeichen mit Exzitation. Exitus sofort oder nach 1-2 Tagen. 1,2-Propandiol: Erscheinungen wie nach Lutrol 9, jedoch stärker ausgeprägt. Exitus sofort oder nach 12-48 Stunden. Diäthanolamin: Erscheinungen wie nach Lutrol 9. Bei 1 Tier Erbrechen. Exitus sofort oder nach 7-12 Stunden.

Urinbefunde:

Lutrol 9: Eiweiß nach 10.0 ccm/kg pos. Zucker und Urobilinogen neg. Sediment: Selten Erythrozyten. Spektroskop. o.B. 1,2-Propandiol: Eiweiß selten pos. Zucker und Urobilinogen neg. Sediment: Häufig Erythrozyten. Spektroskop. nach 3.0 ccm/kg bei 1/1 Tier 1 Tag p.i., nach 5.0 ccm/kg bei 3/3 Tieren und nach 7.0 ccm/kg bei 1/1 Tier 1-2 Tage p.i. Oxy- oder Met-Hämoglobin. Diäthanolamin: Eiweiß und Zucker neg. Urobilinogen in 1 Fall pos. Sediment: In 1 Fall hyaline und granulierte Zylinder.

Pathologisch-anatomische Befunde (makroskopisch):

Lutrol 9: In einigen Fällen Herzdilatation, Lungenödem, Stauungsleber, Hyperämie des Gehirns. 1,2-Propandiol: Hämolyse, Lungenödem, Stauungsleber und Stauungsmilz. Diäthanolamin: In einigen Fällen Herzdilatation, Lungenemphysem, katarrhalische Enteritis, Anämie des gesamten Körpers bei gleichzeitiger Hyperämie der großen Gefäße, der Splanchnicusgefäße und der Milz. Blut in 3 Fällen schlecht geronnen, kirschrot.

2. INTRAPERITONEALE APPLIKATION

a) Maus:

Toxizität:

Substanz	Partie	Zucht	Tierzahl	LD ₅₀ (ccm/kg)	Statist. Schwankung	LD ₀	LD ₁₀₀
Lutrol 9	1,11	R,G	110	8.20	7.49-8.98	?	12.6
PÄG. 400 (USA)	-	R,G	90	8.20	7.13-9.43	5.6	12.6
1,2-Propandiol	-	R,G	60	7.60	5.85-9.87	2.5	10.0-20.0

Symptome:

Lutrol 9 und PÄG. 400 (USA): Narkotische Zeichen mit Exzitation. Exitus sofort, nach einigen Stunden oder 1-2 Tagen. Spättodesfälle selten. 1,2-Propandiol: Narkotische Zeichen. Exitus selten sofort, meist nach 1-6 Tagen.

b) Ratte:

Toxizität:

Substanz	Partie	Tierzahl	LD ₅₀ (ccm/kg)	Statist. Schwankung	LD ₀	LD ₁₀₀
Lutrol 9	1,11	110	7.90	7.56-8.26	6.3	?
1,2-Propandiol	-	112	10.70	9.82-11.67	7.0	?

Symptome:

Lutrol 9: Nach 7.0 ccm/kg und mehr narkotische Zeichen mit leichter Exzitation. Exitus nach 3-4 Stunden oder 1-7 Tagen. 1,2-Propandiol: Nach 6.3 ccm/kg und mehr Erscheinungen wie nach Lutrol 9. Exitus nach 1-2 Stunden oder 1-8 Tagen.

Pathologisch-anatomische Befunde: +)

Lutrol 9: Makroskop. Zunahme der Bauchhöhlenflüssigkeit, starke Injektion der subperitonealen Gefäße. Mikroskop. vereinzelt Verdichtung des Lungengewebes, Lungenemphysem. 1,2-Propandiol: Makroskop. Zunahme der Bauchhöhlenflüssigkeit, vereinzelt Hyperämie des Darmes und der Lunge. Mikroskop. Bronchopneumonie, in 1 Fall kleine miliare entzündliche Herde in der Leber.

+) Die Beurteilung aller im Rahmen dieser Arbeit angefallenen histologischen Präparate nahm Herr Prof. Dr. med. R. HANSER (Mannheim) vor, dem ich dafür zu großem Dank verpflichtet bin.

c) Meerschweinchen:

Toxizität:

Substanz	Partie	Tierzahl	LD ₅₀ (ccm/kg)	Statist. Schwankung	LD ₀	LD ₁₀₀
Lutrol 9	5,11	60	6,70	5,80-7,74	5,0	?
1,2-Propandiol	"	40	8,90	7,48-10,60	?	?

Toxizitätsvergleich zwischen Lutrol 9 und 1,2-Propandiol: Toxizität von Lutrol 9 1.33 (106-1.66) mal größer als die von 1,2-Propandiol.

Symptome:

Lutrol 9: Narkotische Zeichen. Exitus nach wenigen Stunden oder 1-2 Tagen. Spättodesfälle selten. 1,2-Propandiol: Erscheinungen wie nach Lutrol 9. Exitus nach wenigen Stunden oder 1-2 Tagen. Spättodesfälle häufiger als nach Lutrol 9.

Pathologisch-anatomische Befunde:

Lutrol 9: Makroskop. Zunahme der Bauchhöhlenflüssigkeit, Injektion der Darmgefäße, Bronchopneumonie. Mikroskop. in 1 Fall Bronchopneumonie, Lungenödem. 1,2-Propandiol: Makroskop. Zunahme der Bauchhöhlenflüssigkeit, Injektion der Magen- und Darmgefäße, Peritonitis, Pleuritis fibrinosa (1 Fall), mäßige Leberschwellung (1 Fall), Enteritis (1 Fall). Mikroskop. keine Besonderheiten.

3. INTRAMUSKULÄRE APPLIKATION

Ratte:

Injektion der Substanzen in die Oberschenkel- und Hüftmuskulatur der hinteren Extremitäten. Verteilung der Dosen auf beide Extremitäten.

Toxizität:

Substanz	Partie	Tierzahl	LD ₅₀ (ccm/kg)	Statist. Schwankung	LD ₀	LD ₁₀₀
Lutrol 9	10,11	140	14,00	12,96-15,12	8,92	22,40
1,2-Propandiol	"	100	13,90	13,22-14,64	11,20	17,80

Symptome:

Lutrol 9: Narkotische Zeichen. Exitus nach 12-48 Stunden. Spättodesfälle selten. 1,2-Propandiol: Erscheinungen wie nach Lutrol 9, jedoch etwas stärker ausgeprägt. Nach 1-2 Tagen starker Gewichtsverlust. Exitus nach 12-48 Stunden. Spättodesfälle selten.

Pathologisch-anatomische Befunde:

Lutrol 9: Makroskop. Organe ohne Besonderheiten. Injektionsstellen: Ödem der Subcutis und des Muskelinterstitiums. Mikroskop. vereinzelt Lungenemphysem, kleinste, carnefizierte Randverdichtungen in der Lunge.

Injektionsstellen: Ödem der Subcutis, Auflockerung der Muskulatur, geringe interstitielle Entzündung, geringe entzündliche Nekrose der Muskulatur (1 Fall). 1,2-Propandiol: Makroskop. hellbraune Verfärbung der Leber, blutige Verfärbung der Vulva. Injektionsstellen: Ödem der Muskulatur. Mikroskop. in 1 Fall teilweise bindegewebig organisierte, kleinste Nekrosen in der Leber, stärkere interstitielle Leberentzündung, Fettleber; Sinuskatarrh der Milz (1 Tier), Bronchopneumonie (1 Tier). Injektionsstellen: Auflockerung bzw. Ödem der Muskulatur, interstitielle Entzündung.

4. SUBCUTANE APPLIKATION

Maus:

Injektion der Substanzen unter die Rückenhaut.

Toxizität:

Substanz	Partie	Zucht	Tierzahl	LD ₅₀ (ccm/kg)	Statist. Schwankung	LD ₀	LD ₁₀₀
Lutrol 9	10,11	R,G	75	12.40	11.62-13.20	8.0	15.8
1,2-Propandiol	-	R,G	70	12.50	11.20-13.94	2.0	20.0

Symptome:

Lutrol 9: Nach 10.0 ccm/kg und mehr narkotische Zeichen. Exitus nach 1-2 Tagen. Keine Spättodesfälle. 1,2-Propandiol: Nach 7.9 ccm/kg und mehr narkotische Zeichen. Exitus nach 1 Tag. Spättodesfälle selten.

5. ORALE APPLIKATION

a) Ratte:

Applikation der Substanzen mit der Schlundsonde

Toxizität:

Substanz	Partie	Tierzahl	LD ₅₀ (ccm/kg)	Statist. Schwankung	LD ₀	LD ₁₀₀
Lutrol 9	10	20	>30.00	-	20.0	?
1,2-Propandiol	-	20	28.40	19.70-40.90	10.0	50.0

Symptome:

Lutrol 9: Breiiger Kot. Exitus nach 1-2 Tagen. Keine Spättodesfälle. 1,2-Propandiol: Narkotische Zeichen. Exitus nach 1-2 Tagen. Keine Spättodesfälle.

b) Meerschweinchen:

Applikation der Substanzen mit der Schlundsonde.

Toxizität:

Substanz	Partie	Tierzahl	LD ₅₀ (ccm/kg)	Statist. Schwankung	LD ₀	LD ₁₀₀
Lutrol 9	10	18	15.80	11.28-22.12	?	?

Symptome:

Keine auffälligen Erscheinungen. Exitus nach 1-6 Tagen.

Pathologisch-anatomische Befunde:

Makroskop. in 1 Fall Gastritis. Mikroskop. vereinzelt Lungenödem, Bronchopneumonie, in 1 Fall vereinzelte entzündliche Lebernekrosen.

II. SUBAKUTE VERSUCHE

Methodik:

Die Substanzen wurden in ccm pro Kilogramm Körpergewicht oder inccm pro Tier dosiert und wiederholt verabreicht. An die Applikationen schloß sich im allgemeinen eine mindestens 14-tägige Nachbeobachtungszeit an, nach deren Ablauf die überlebenden Tiere getötet wurden. Auftretende Symptome und Todesfälle wurden registriert. Es fand eine laufende Kontrolle des Körpergewichtes der Tiere statt, das als Durchschnittsgewicht jeder Gruppe berechnet wurde. Der größte Teil der Tiere kam zur makro- und mikroskopischen pathologisch-anatomischen Untersuchung. Im allgemeinen wurden folgende Organe histologisch kontrolliert: Herz, Lunge, Leber, Niere, Milz. Die Urinuntersuchungen erfolgten nach den üblichen Methoden (Kaninchen und Katzen Einzelurin, Ratten Sammelurin). Bei einem großen Teil der Kaninchen- und Katzenversuche wurden Blutbildkontrollen vorgenommen. Als Grundlage für die Beurteilung dienten die von WIRTH angegebenen Normalwerte.

Ergebnisse:

1. INTRAPERITONEALE APPLIKATION

a) Maus:

Tiere der Zucht G. Lutrol 9 und 1,2-Propandiol wurden je 10 Tieren 5 mal wöchentlich in Dosen von 1.0, 2.0 und 3.0 ccm/kg verabreicht. Im Kontrollversuch erhielten 20 Mäuse 3.0 ccm/kg physiol. NaCl-Lösung in der gleichen Häufigkeit. Nach 22 Applikationen wurden die Dosen bei allen Gruppen auf 4.0 ccm/kg erhöht und noch 7 mal injiziert. Gesamtzahl der Injektionen 29. Nachbeobachtungszeit 17 Tage.

20 Tiere blieben unbehandelt und wurden bis zum Versuchsende unter den gleichen Bedingungen gehalten wie die Versuchsmäuse.

Mortalität:

Substanz	Gesamtzahl d.gest. T./Gesamt-tierzahl	Einzeldosis ccm/kg	Gestorbene Tiere/Gesamt-tierzahl:		
			nach 1-10 Appl.	nach 11-22 Appl.	nach Absetzen
Lutrol 9	8/10	1.0	-	-	-
		4.0	3/10	-	5/10
1,2-Propandiol	2/10	1.0	-	1/10	-
		4.0	-	-	1/10
Lutrol 9	8/10	2.0	-	2/10	-
		4.0	3/10	-	3/10
1,2-Propandiol	3/10	2.0	2/10	-	-
		4.0	-	-	1/10
Lutrol 9	8/10	3.0	-	-	-
		4.0	5/10	-	3/10
1,2-Propandiol	6/10	3.0	1/10	2/10	-
		4.0	1/10	-	2/10
physiol. NaCl- Lösung	3/20	3.0	-	-	-
		4.0	2/20	-	1/20
Unbehandelte Kontrolle	0/20	-	-	-	-

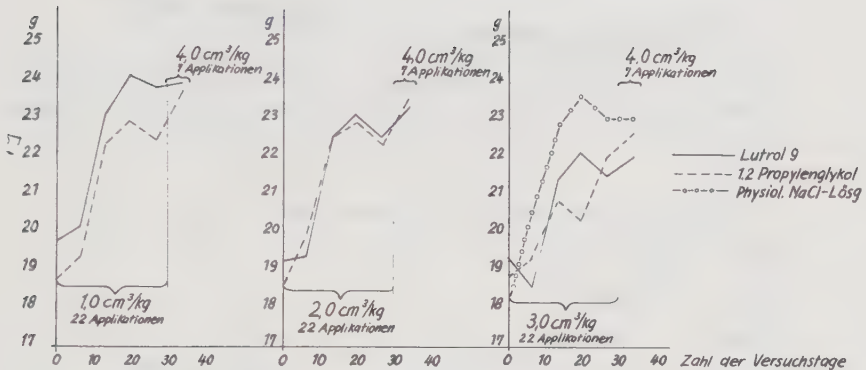
Symptome:

Lutrol 9: Leichte Exzitation. Vereinzelt vor dem Exitus Apathie und Kachexie. 1,2-Propandiol: Narkotische Zeichen mit leichter Exzitation. Vereinzelt vor dem Exitus Apathie u. Kachexie. Physiol. NaCl-Lösung: Vereinzelt leichte Exzitation.

Körpergewicht:

Diagramm Nr 1

Maus i.p.



Pathologisch-anatomische Befunde:

Lutrol 9: Makroskop. hellbraune Verfärbung der Leber, Darmverwachsungen (1 Fall). Mikroskop. dosisabhängige, leichte bis schwere Leberparenchymschädigung, in 1 Fall multiple Lebernekrosen, in 3 Fällen Abszesse bzw. Nekrosen (Amyloid ?) in der Milz, Bronchopneumonie. 1,2-Propandiol: Makroskop. hellbraune Verfärbung der Leber (1 Fall). Mikroskop. Lungenödem, Bronchopneumonie. Physiol. NaCl-Lösung: Makroskop. Peritonitis (1 Fall). Mikroskop. Bronchopneumonie. Unbehandelte Kontrolle: Ohne Besonderheiten.

b) Meerschweinchen

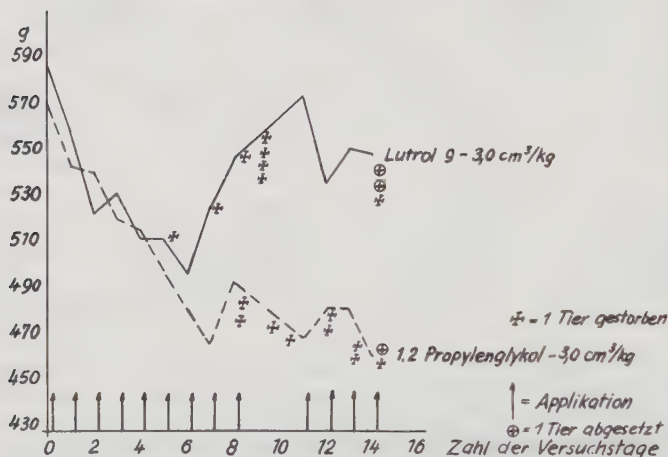
Lutrol 9 und 1,2-Propandiol wurden je 10 Tieren 5 mal wöchentlich in einer Dosis von 3,0 ccm/kg verabreicht. Gesamtzahl der Injektionen 13. Nachbeobachtungszeit 17 Tage.

Mortalität

Substanz	Gesamtzahl d. gest. T. / Gesamttierzahl	Einzeldosis ccm/kg	Gestorbene Tiere/Gesamttierzahl:		
			nach 1-6 Appl.	nach 7-13 Appl.	nach Absetzen
Lutrol 9	8/10	3,0	1/10	6/10	1/10
1,2-Propandiol	9/10	3,0	-	8/10	1/10

Symptome:

Lutrol 9: Leichte narkotische Zeichen. Vereinzelt vor dem Exitus Kachexie. 1,2-Propandiol: Deutliche narkotische Zeichen. Vereinzelt vor dem Exitus Apathie und Kachexie.

Körpergewicht:**Diagramm Nr 2****Meerschweinchen i.p.****Pathologisch-anatomische Befunde:**

Lutrol 9: Makroskop. in 1 Fall Darmverwachsungen. Mikroskop. in 1 Fall Bronchopneumonie. 1,2-Propandiol: Makroskop. starke Darmverwachsungen, Peritonitis, subperitoneale Blutungen (1 Fall), Bronchopneumonie (1 Fall). Mikroskop. in 1 Fall Bronchopneumonie, in 1 Fall dürrftige Spermio-genese.

2. INTRAMUSKULÄRE APPLIKATION**a) Ratte:**

Lutrol 9 und 1,2-Propandiol wurden je 10 Tieren 3 mal wöchentlich in einer Dosis von 2,0 ccm/kg verabreicht. Im Kontrollversuch erhielten 10 Ratten 2,0 ccm/kg physiol. NaCl-Lösung in der gleichen Häufigkeit. Injektion der Substanzen in die Oberschenkel- und Hüftmuskulatur der hinteren Extremitäten. Verteilung der Dosen auf beide Extremitäten. Gesamtzahl der Injektionen 11. 8 Tage nach Absetzen der Injektionen wurde die Hälfte aller Tiere mit N₂ getötet, der Rest 3 Wochen nachbeobachtet.

Mortalität:

Während der Versuchszeit kam kein Tier ad exitum.

Symptome:

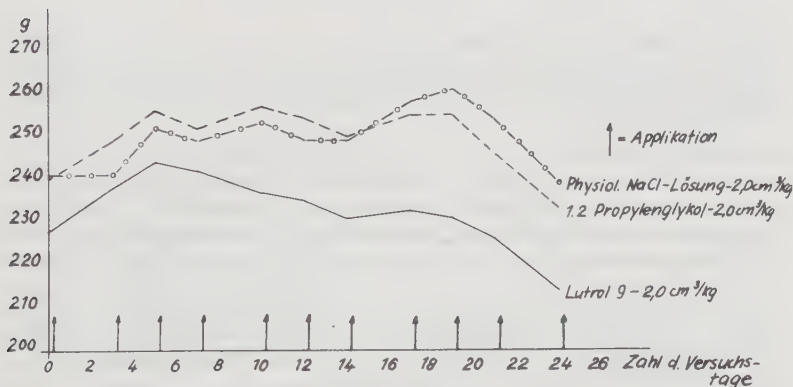
Lutrol 9: Ab 7. Injektion leichte narkotische Zeichen, vereinzelt leichter Durchfall. 1,2-Propandiol: Ab 5. Injektion leichte narkotische Zeichen, leichte Eiterungen an den hinteren Extremitäten (3 Fälle). Physiol. NaCl-Lösung: Gelegentlich leichter Durchfall.

Urinbefunde:

Lutrol 9: Eiweiß, Zucker und Urobilinogen neg. Sediment: Gelegentlich Erythrozyten. Spektroskop. in 1 Fall Oxy-Hämoglobin. 1,2-Propandiol: Eiweiß gelegentlich pos. Zucker und Urobilinogen neg. Sediment: Gelegentlich Erythrozyten. Spektroskop. o.B. Physiol. NaCl-Lösung: Eiweiß selten pos. Zucker und Urobilinogen neg. Sediment: Selten Erythrozyten. Spektroskop. o.B.

Körpergewicht:

Ratte im.

Diagramm Nr 3**Pathologisch-anatomische Befunde:**

Lutrol 9: Makroskop. Organe und Injektionsstellen ohne Besonderheiten. Mikroskop. Organe ohne Besonderheiten. Injektionsstellen: Leichte Entzündung. 1,2-Propandiol: Makroskop. Organe und Injektionsstellen ohne Besonderheiten. Mikroskop. Organe ohne Besonderheiten. Injektionsstellen: Chronische Entzündung mit Muskelschwund. Physiol. NaCl-Lösung: Makroskop. in 1 Fall paranephritischer Abszeß. Injektionsstellen ohne Besonderheiten. Mikroskop. in 1 Fall kleinste entzündliche Lebernekrosen. Injektionsstellen ohne Besonderheiten.

b) Kaninchen:

Lutrol 9 und 1,2-Propandiol wurden je 3 Tieren 3 mal wöchentlich in einer Dosis von 5.0 ccm/Tier = 2.2-3.4 ccm/kg verabreicht. Injektion der Substanzen in die Oberschenkelmuskulatur der hinteren Extremitäten. Verteilung der Dosen auf beide Extremitäten. Gesamtzahl der Injektionen 14. Nachbeobachtungszeit 7 Tage.

Mortalität:

Substanz	Gesamtzahl d. gest. T./Gesamttierzahl	Einzeldosis		Gestorbene Tiere/Gesamttierzahl:		
		ccm/Tier	ccm/kg	nach 1-7 Appl.	nach 7-14 Appl.	nach Absetzen
Lutrol 9	2/3	5.0	2.2- 2.7	1/3	1/3	-
1,2-Propandiol	2/3	5.0	2.3- 3.4	1/3	1/3	-

Symptome:

Lutrol 9: Exzitation, Freßunlust, Ataxie, in 1 Fall vor dem Exitus paroxysmaler Opisthotonus. 1,2-Propandiol: Starke Exzitation, Freßunlust, in 2 Fällen leichte narkotische Zeichen, Schonstellung der hinteren Extremitäten.

Urinbefunde:

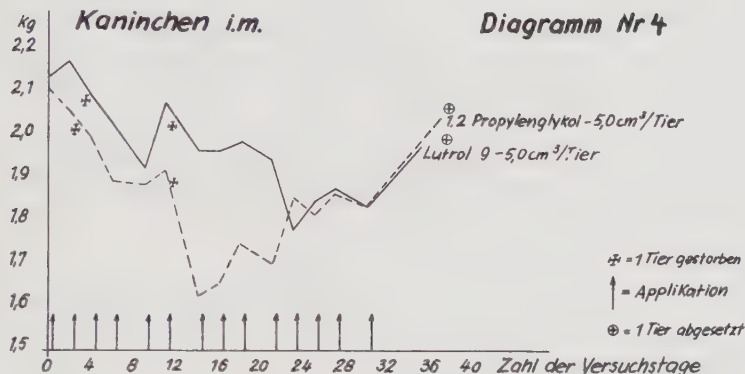
Lutrol 9: Eiweiß selten pos. Zucker neg. Urobilinogen gelegentlich pos. Sediment: In 1 Fall hyaline Zylinder. Spektroskop. o. B. 1,2-Propandiol: Eiweiß selten pos. Zucker neg. Urobilinogen gelegentlich pos. Sediment: In 1 Fall granulierte Zylinder. Spektroskop. o. B.

Blutbefunde:

Lutrol 9: Leichte Hämoglobinabnahme, Lymphozytose. 1,2-Propandiol: Leichte normochrome Anämie, leichte Lymphopenie, leichte Linksverschiebung, deutliche Monozytose.

Körpergewicht:

Diagramm Nr 4



Pathologisch - anatomische Befunde:

Lutrol 9: Makroskop. in je 1 Fall Fettleber (?), Perihepatitis fibrinosa, Herzdilatation, eitrige Bronchitis, starke Verdickung der Magenwand in Pylorusnähe. Injektionsstellen: In je 1 Fall einige diffuse Blutungen subcutan und intramuskulär, mäßiges Ödem der Subcutis bzw. des interstitiellen Bindegewebes. Mikroskop. in je 1 Fall leichter Leberparenchymschaden, schweres Ödem und Nekrose der Magenwand. Injektionsstellen: Teils Muskelzerstörung mit Verkalkung (?), teils Ödem und geringe Entzündung mit Bindegewebsvermehrung, stellenweise Blutungen. 1,2-Propandiol: Makroskop. in je 1 Fall pfenniggroße graue Herde in der Leber, starke Enteritis. Injektionsstellen: In je 1 Fall Ödem der Subcutis u. Muskulatur, punktförmige bis flächenhafte Nekrosen der Muskulatur, umfangreiche Muskelnekrose mit sahnigweißer Einschmelzung (bakt. steril) und Schwellung der Kniekehlenlymphknoten. Mikroskop. in 1 Fall ausgedehnte landkartenartige Lebernekrosen. Injektionsstellen: Interstitielle Bindegewebsvermehrung, Ödem und Blutungen in der Muskulatur. In je 1 Fall phlegmonöse Entzündung mit scholligen (kalkigen ?) Nekrosen, ausgedehnte Nekrosen und Phlegmone.

c) Katze:

Lutrol 9 und 1,2-Propandiol wurden je 3 Tieren 3 mal wöchentlich in einer Dosis von 5,0 ccm/Tier = 1,4-2,4 ccm/kg verabreicht. Injektion der Substanzen in die Oberschenkelmuskulatur der hinteren Extremitäten. Verteilung der Dosis auf beide Extremitäten. Gesamtzahl der Injektionen 14 (bei 1 1,2-Propandiol-Tier 9). 8 Tage nach Absetzen der Injektionen wurde je 1 Lutrol 9- und 1,2-Propandiol-Tier mit N₂ getötet, der Rest 6 Wochen nachbeobachtet.

1 1,2-Propandiol-Katze kam nach 13 Injektionen durch eine Laboratoriumsinfektion ad exitum und wurde bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Mortalität:

Während der Versuchszeit kam außer dem erwähnten Tier (Labor-Infektion) keine Katze ad exitum.

Symptome:

Lutrol 9: Exzitation. Ab 7. Injektion leichte narkotische Zeichen, Freßunlust, in 1 Fall Ptyalismus. 1,2-Propandiol: Exzitation, leichte narkotische Zeichen, Freßunlust.

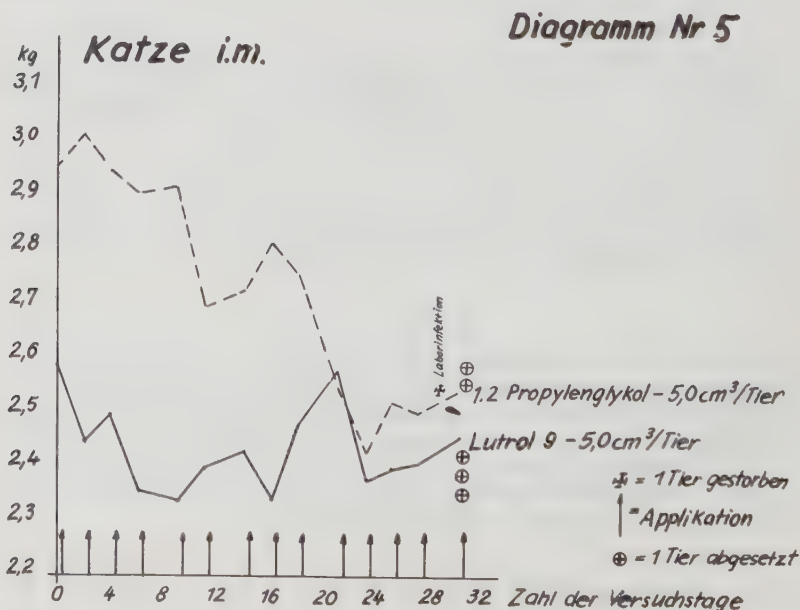
Urinbefunde:

Lutrol 9: Eiweiß gelegentlich pos. Zucker und Urobilinogen neg. Sediment o.B. Spektroskop. o.B. 1,2-Propandiol: Eiweiß gelegentlich pos. Zucker und Urobilinogen neg. Sediment o.B. Spektroskop. gelegentlich Oxy-Hämoglobin.

Blutbefunde:

Lutrol 9: Leichte hypo- bis normochrome Anämie, Linksverschiebung, Neutrophilen- und Lymphozytenschwankungen, Monozytose, starkes Absinken einer durch autoptisch gesicherten Bandwurmbefall hervorgerufenen Eosinophilie (1 Fall). 1,2-Propandiol: Leichte hypochrome Anämie, leichte Linksverschiebung, starkes Absinken einer durch autoptisch gesicherten Ascaridenbefall hervorgerufenen Eosinophilie (1 Fall).

Körpergewicht:



Pathologisch - anatomische Befunde:

Lutrol 9: Makroskop. in je 1 Fall Verdickung der Dünndarmschleimhaut, weizenkorngroßes Schleimhautgeschwür im Jejunum, starker Bandwurmbefall. Injektionsstellen ohne Besonderheiten. Mikroskop. in je 1 Fall leichter Leberparenchymschaden, entzündliche Geschwürsbildung im Jejunum. Injektionsstellen ohne Besonderheiten. 1,2-Propandiol: Makroskop. in je 1 Fall Hämatothorax, Verdickung der Dünndarmschleimhaut, mäßiger Ascaridenbefall. Injektionsstellen: in 1 Fall trockene Nekrose der Muskulatur. Mikroskop. in 1 Fall ange deutete Leberparenchymschädigung. Injektionsstellen: In 1 Fall geringe Entzündung der Muskulatur (nekrotischer Bezirk nicht untersucht).

3. SUBCUTANE APPLIKATION

Ratte:

Lutrol 9 und 1,2-Propandiol wurden je 10 Tieren 3 mal wöchentlich in einer Dosis von 10.0 ccm/kg verabreicht. Im Kontrollversuch erhielten je 10 Ratten 10.0 ccm/kg einer 70 %igen wäßrigen Glucose-Lösung und physiol. NaCl-Lösung in der gleichen Häufigkeit. Injektion der Substanzen unter die Rücken haut. Gesamtzahl der Injektionen 10. Die überlebenden Ratten wurden nach 2-, 5- und 8-wöchiger Nachbeobachtung mit N₂ getötet.

Mortalität:

Substanz	Gesamtzahl d. gest. T./Gesamt tierzahl	Einzeldosis ccm/kg	Gestorbene Tiere/Gesamt tierzahl:		
			nach 1-5 Appl.	nach 6-10 Appl.	nach Absetzen
Lutrol 9	2/10	10.0	1/10	1/10	-
1,2-Propandiol	4/10	10.0	1/10	2/10	1/10
Glucose, 70 % i. H ₂ O	1/10	10.0	-	1/10	-
Physiol. NaCl- Lösung	0/10	10.0	-	-	-

Allgemeinsymptome:

Lutrol 9: Sofort nach Injektion starke Exzitation, dann leichte narkotische Zeichen, Durchfälle. Vereinzelt vor dem Exitus Kachexie, in 1 Fall blutige Stühle. 1,2-Propandiol: Sofort nach Injektion starke Exzitation, dann narkotische Zeichen, Durchfälle. Vereinzelt vor dem Exitus Kachexie. 70 %ige Glucose-Lösung: Sofort nach Injektion starke Exzitation. Physiol. NaCl-Lösung: Sofort nach Injektion starke Exzitation; Durchfälle.

Lokale Reizwirkung:

Lutrol 9: Nach 2-3 Injektionen Infiltration und Induration von Cutis und Subcutis an den Injektionsstellen, dann Krustenbildung bzw. Nekrotisierung (Abb. 1). Laufende Vergrößerung dieser stark druckschmerzhaften Bezirke bis auf maximal Fünfmarkstückgröße. Bei einigen Tieren Krusten abgefressen. Sekundärinfektion mit Staphylokokken. Nach Absetzen der Injektionen Rückbildung der Veränderungen mit Demarkation der verkrusteten bzw. nekrotischen Gewebsteile, keine Restitutio ad integrum. **1,2-Propandiol:** Erscheinungen wie nach Lutrol 9 (Abb. 2). **70 %ige Glucose-Lösung:** Schwellung von Cutis und Subcutis, dann Haarausfall und Krustenbildung. Bei einigen Tieren Krusten abgefressen, Sekundärinfektion. Veränderungen weniger ausgeprägt als nach Lutrol 9 und 1,2-Propandiol. Nach Absetzen der Injektionen Rückbildung der Veränderungen, keine Restitutio ad integrum. **Physiol. NaCl-Lösung:** Keine wesentlichen Reizerscheinungen (Abb. 3). In 1 Fall kleines, infiziertes Geschwür an Injektionsstelle.

Urinbefunde:

Lutrol 9: Eiweiß, Zucker und Urobilinogen neg. Sediment: Selten Erythro. Spektroskop. o.B. **1,2-Propandiol:** Eiweiß, Zucker und Urobilinogen neg. Sediment: Gelegentlich Erythro. Spektroskop. o.B. **70 %ige Glucose-Lösung:** Eiweiß, Zucker und Urobilinogen neg. Sediment o.B. **Physiol. NaCl-Lösung:** Eiweiß selten pos. Zucker und Urobilinogen neg. Sediment: Selten Erythro. Spektroskop. o.B.

Körpergewicht:

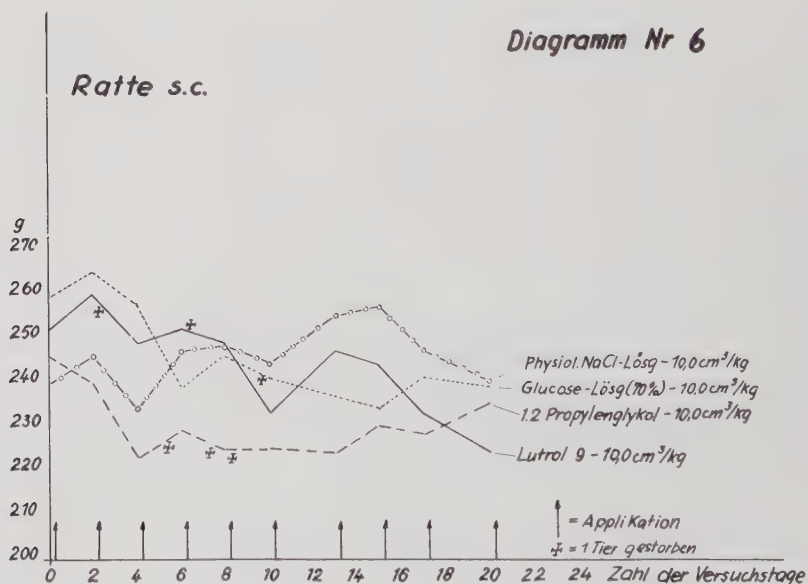




Abb. 1: Ratte - Lutrol 9-10.0 ccm/kg sc. subakut
Rückenhaut 4 Tage nach der 10. Applikation



Abb. 2: Ratte - 1,2-Propandiol - 10.0 ccm/kg sc. subakut
Rückenhaut 4 Tage nach der 10. Applikation



Abb. 3: Ratte - Physiol. NaCl-Lösung - 10.0 ccm/kg sc. subakut
Rückenhaut 4 Tage nach der 10. Applikation

Pathologisch-anatomische Befunde:

Lutrol 9: Makroskop. in 2 Fällen katarrhalische bzw. hämorrhagische Enteritis. Injektionsstellen: Ödem von Cutis und Subcutis, Induration, Verkrustung, Nekrose bzw. Gangrän der Rückenhaut. Mikroskop. Organe ohne Besonderheiten. Injektionsstellen: Wie makroskop. 1,2-Propandiol: Makroskop. katarrhalische Enteritis, Lungenödem, in je 1 Fall Leberschwellung, Perirenit purulenta. Injektionsstellen wie nach Lutrol 9. Mikroskop. in 1 Fall Stauungsleber. Injektionsstellen wie nach Lutrol 9. 70 %ige Glucose-Lösung: Makroskop. Organe ohne Besonderheiten. Injektionsstellen: Ödem von Cutis und Subcutis, Induration, Krustenbildung, vereinzelt Fraßstellen mit Gangrän. Mikroskop. Organe ohne Besonderheiten. Injektionsstellen wie makroskop. Physiol. NaCl-Lösung: Makroskop. in 1 Fall multiple Lungenabszesse. Injektionsstellen ohne Besonderheiten. Mikroskop. in 1 Fall multiple Lungenabszesse. Injektionsstellen ohne Besonderheiten.

4. ORALE APPLIKATION

a) Kaninchen

Applikation der Substanzen mit der Magensonde in meist täglichen Abständen. Das einzige überlebende Tier wurde 4 Tage nach Absetzen der Sondierungen mit N₂ getötet.

Dosierung:	Lutrol 9	2.0 ccm/kg - 3 Tiere - 6-32 Appl.
		5.0 ccm/kg - 7 Tiere - 2-11 Appl.
	1,2-Propandiol	1.0 ccm/kg - 1 Tier - 30 Appl.
		5.0 ccm/kg - 2 Tiere - 12-20 Appl.
		10.0 ccm/kg - 1 Tier - 5 Appl.

Mortalität:

Substanz	Gesamtzahl d. gest. T./ Gesamttierzahl	Einzeldosis ccm/kg	Gestorbene Tiere/Gesamttierzahl:		
			nach 1-10 Appl.	nach 11-20 Appl.	nach 21-32 Appl.
Lutrol 9	3/3	2.0	1/3	1/3	1/3
	7/7	5.0	6/7	1/7	-
1,2-Propandiol	0/1	1.0	-	-	-
	2/2	5.0	-	2/2	-
	1/1	10.0	1/1	-	-

Symptome:

Lutrol 9: Nach 2.0 ccm/kg Freßunlust, Durchfälle, in 1 Fall Phlegmone im Hals-Speicheldrüsenbereich. Nach 5.0 ccm/kg Freßunlust, Durchfälle, in 1 Fall leichte Ataxie. 1,2-Propandiol: Nach allen Dosen Freßunlust, Durchfälle.

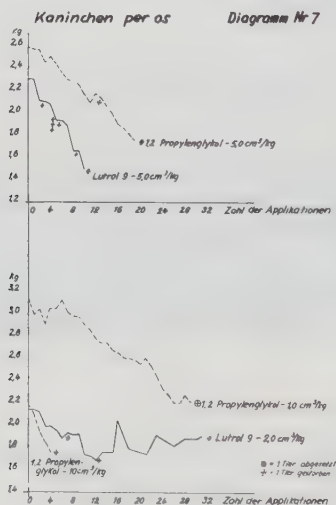
Urinbefunde:

Lutrol 9: Nach 2.0 ccm/kg Eiweiß in 1 Fall pos. Zucker neg. Urobilinogen in 1 Fall pos. Sediment o. B. Spektroskop. o. B. Nach 5.0 ccm/kg Eiweiß in 1 Fall pos. Zucker neg. Urobilinogen gelegentlich pos. Sediment o. B., Spektroskop. o. B. 1,2-Propandiol: Nach 1.0 und 5.0 ccm/kg Eiweiß, Zucker und Urobilinogen neg. Sediment o. B. Spektroskop. o. B. Nach 10.0 ccm/kg Eiweiß in 1 Fall pos. Zucker und Urobilinogen neg. Sediment o. B. Spektroskop. o. B.

Blutbefunde:

Lutrol 9: Reticulozytenschwankungen, gelegentlich Lymphopenie, ganz selten 1 Lymphoblast, stärkere Tüpfelung der Neutrophilen, leichte Monozytose. 1,2-Propandiol: Vereinzelt leichte Linksverschiebung, gelegentlich Lymphopenie.

Körpergewicht:



Pathologisch-anatomische Befunde:

Lutrol 9: Nach 2.0 ccm/kg makroskop. in je 1 Fall Pleuropneumonie mit Pericarditis, punkt- bis streifenförmige Blutungen in der Lunge, Lungenemphysem, Geschwulst im Hals-Speicheldrüsenbereich, Milzvergrößerung, Bandwurmfinnen im Bauchraum. Mikroskop. in je 1 Fall schwere Pleuropneumonie mit Pericarditis, Phlegmone im Hals-Speicheldrüsenbereich, Follikelhyperplasie der Milz. Nach 5.0 ccm/kg makroskop. in 2 Fällen Durchfall, in je 1 Fall Pleuritis, Lungenemphysem, Enteritis, diffuse Rötung der Magenschleimhaut, Milzvergrößerung. Mikroskop. in 2 Fällen kleinste entzündliche Nekrosen in der Leber, in je 1 Fall geringe Nierenreizung, Lungenödem, Lungenemphysem, Bronchopneumonie.

1,2-Propandiol: Nach 1.0 ccm/kg makroskop. Lungenödem, Leberparasiten. Mikroskop. stellenweise etwas zellreiche Glomeruli in den Nieren, Nierenepithelien blaß gefärbt, leichte Bronchopneumonie, Lungenemphysem. Nach 5.0 ccm/kg in je 1 Fall Gallenblasenempyem, Coccidiose der Leber. Mikroskop. in 2 Fällen Stauungsleber und Stauungsmilz. Nach 10.0 ccm/kg makroskop. Enteritis, braunschwarze Flüssigkeit auf Magenschleimhaut, Tracheitis. Mikroskop. trübe Schwellung der Leberzellen, Leberstauung, Milzstauung.

b) Katze:

Applikation der Substanzen mit der Magensonde 5-6 mal wöchentlich. Die überlebenden Tiere wurden meist nach einer 3-5wöchigen Nachbeobachtungszeit mit N₂ getötet.

Dosierung:	Lutrol 9	2.0 ccm/kg - 2 Tiere - 72 Appl.
		5.0 ccm/kg - 4 Tiere - 7-67 Appl.
	1,2-Propandiol	1.0 ccm/kg - 1 Tier - 15 Appl.
		5.0 ccm/kg - 2 Tiere - 11-31 Appl.
		10.0 ccm/kg - 1 Tier - 2 Appl.

Mortalität:

Substanz	Gesamtzahl d. gest. T./Gesamttierzahl	Einzeldosis ccm/kg	Gestorbene Tiere/Gesamttierzahl: nach 1-15 Appl.	nach Absetzen
Lutrol 9	0/2	2.0	-	-
	1/4	5.0	1/4	-
1,2-Propandiol	1/1	1.0	1/1	-
	0/2 +)	5.0	-	-
	0/1	10.0	-	-

+) = 1 Tier während der 11. Applikation inubiert, nicht weiter kontrolliert.

Symptome:

Lutrol 9: Nach 2.0 ccm/kg Freßunlust, Durchfälle. Nach 5.0 ccm/kg Freßunlust, Durchfälle, gelegentlich Erbrechen, in 1 Fall leichte Ataxie, tonisch-klonischer Krampf, Schwäche, anschließend starke katarrahische Erscheinungen. 1,2-Propandiol: Nach 1.0 ccm/kg keine Besonderheiten. Nach 5.0 ccm/kg Durchfälle, in je 1 Fall Erbrechen, Ataxie. Nach 10.0 ccm/kg Durchfälle, Ataxie.

Urinbefunde:

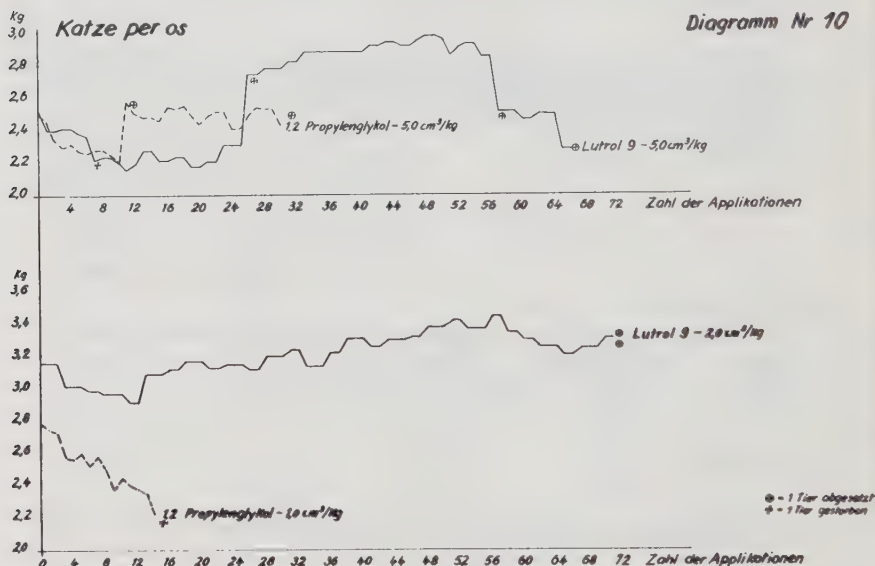
Lutrol 9: Nach 2.0 und 5.0 ccm/kg Eiweiß, Zucker neg. Urobilinogen selten pos. Sediment o. B. Spektroskop. o. B. 1,2-Propandiol: Nach 1.0 und 5.0 ccm/kg Eiweiß selten pos. Zucker und Urobilinogen neg. Sediment o. B. Spektroskop. o. B.

Blutbefunde:

Lutrol 9: Gelegentlich einzelne Normoblasten, starke Schwankungen der Heinzkörperchen. Starke Schwankungen der Leukozytenzahl, gelegentlich Linksverschiebung, Schwankungen der Lymphozyten-,

Neutrophilen- und Eosinophilenwerte, selten toxische Granulierung der Neutrophilen, leichte Monozytose, selten einzelne Lymphoblasten. 1,2-Propandiol: Starke Schwankungen der Heinzkörperchen. Starke Schwankungen der Leukozytenzahl, Schwankungen der Lymphozyten- und Neutrophilenwerte, Linksverschiebung, Eosinophilenabfall.

Körpergewicht:



Pathologisch-anatomische Befunde:

Lutrol 9: Nach 2.0 ccm/kg makroskop. Follikelhyperplasie der Milz und der Mesenteriallymphknoten, in 1 Fall 2 haselnußgroße Pankreas-tumoren. Mikroskop. leichte Nierenparenchymschädigung, Follikelhyperplasie der Milz und der Mesenteriallymphknoten, in 1 Fall Pankreasadenom, leichte Leberparenchymschädigung. Nach 5.0 ccm/kg makroskop. in 2 Fällen Follikelhyperplasie der Milz und der Mesenteriallymphknoten, in 1 Fall eitrig Rhinitis und Conjunctivitis. Mikroskop. in 2 Fällen geringe Leberparenchymschädigung, Follikelhyperplasie der Milz und der Mesenteriallymphknoten, in je 1 Fall geringe Nierenparenchymschädigung, Enteritis. 1,2-Propan-diol: Nach 1.0 ccm/kg makroskop. Lungenemphysem, Pneumonie, Cystitis. Mikroskop. stellenweise großtropfige Verfettung der Leberzellen, leichte Nierenstauung, Nebennierenhypoplasie. Nach 5.0 ccm/kg makroskop. Pericarditis mit serösem Erguß. Mikroskop. chronische Pericarditis, Stauungsmilz.

III. LOKALE REIZWIRKUNG

Die hier beschriebenen Versuche stellten eine Ergänzung der bereits mitgeteilten Untersuchungen über die lokale Verträglichkeit von Lutrol 9 und 1,2-Propandiol dar.

1. INTRAVENÖSE APPLIKATION AM KANINCHEN

('OHRVERSUCH')

Methodik:

Lutrol 9 und 1,2-Propandiol wurden unverdünnt oder 33.3 bzw. 50 %ig in Aqua dest. in Dosen von 2.0 und 3.0 ccm/kg einmal oder wiederholt verabreicht. Injektion der Substanzen in die laterale Ohrrendvene. Wiederholte Injektionen stets an der gleichen Stelle. Ein längeres Verweilen von injizierter Substanz im Applikationsbereich wurde dadurch verhindert, daß sich unmittelbar an die Injektion eine Durchspülung der Vene mit 4.0 ccm/kg physiol. NaCl-Lösung anschloß. Aus dem gleichen Grunde wurde ein eventuelles Nachbluten aus der Injektionsvene nicht gehemmt, sondern immer die spontane Blutstillung abgewartet. In einigen Fällen wurde die Dickenzunahme des Injektionsohres an verschiedenen, konstanten Stellen mit einer Schublehre gemessen und in Beziehung zu den entsprechenden Werten des Kontrollohres gesetzt.

Dickenzunahme des Injektionsohres gegenüber dem Kontrollohr (%):

a. Nach 2.0 ccm/kg der unverdünnten Substanz

	4 Tage p.i.		6 Tage p.i.	
	Lutrol 9	1,2-Propandiol	Lutrol 9	1,2-Propandiol
Lateraler Ohrand	4.2=66.6	33.3=169.4	20.0=60.0	33.3=166.5
Medialer Ohrand	26.6	120.0	0.0	66.6

b. Nach 3.0 ccm/kg der 33.3 %igen wäßrigen Lösung

	1 Tag nach 3. Inj.	
	Lutrol 9	1,2-Propandiol
Lateraler Ohrand	0.0=100.0	0.0=150.0
Medialer Ohrand	0.0	0.0

Ergebnisse:

Substanz	Dosis cm/kg (Tierzahl)	Zeit p.i. (Tage)	Symptome						Zahl der mögl. Inj.	Bemerkungen
			Öd.	Rö.	Va.	Bl.	Kr.	Ne.		
a. Unverdünnte Substanzen:										
Lutrol 9	2.0 (1)	0=1	++	+	++	-	-	-	1	Lat. Ohr rand derb
		4	+	+	-	-	-	-		
		6	+	(+)	-	-	+	-		
		24	-	(+)	-	-	(+)	-		
		32	-	(+)	-	-	-	-		
1,2-Pro- pandiol	2.0 (1)	0=1	+++	++	++	(+)	-	-	1	Demarkation d. Nekrose Gewebsdefekte
		4	+++	+	(+)	-	-	-		
		6	+++	+	(+)	-	+++	-		
		10	++	+	-	-	+++	+		
		24	-	(+)	-	-	-	+		
		31	-	(+)	-	-	-	+		
		b. Verdünnte Substanzen:								
Lutrol 9 (50 %)	3.0 (1)	0=1	+	+	+	(+)	-	-	2	2. Injektion
		7	-	-	-	-	-	-		
		0=1	+++	++	+	+	-	-		
		4	+	++	+	-	++	+		
		18	-	+	-	-	+++	+++		
1,2-Pro- pandiol (50 %)	3.0 (2)	26	-	(+)	-	-	(+)	-	1	Tier 1 Demarkation d. Nekrose Nekrose abgestoßen
		0=1	+	+	++	+	-	-		
		7	(+)	(+)	-	-	-	-		
		16	-	-	-	-	+	+		
		25	-	-	-	-	(+)	+		
		32	-	-	-	-	-	-	2	Tier 2 2. Injektion Demarkation d. Nekrose Gewebsdefekte
		0=1	+	+	++	-	-	-		
		7	-	-	-	-	-	-		
		0=1	++	+	+	++	-	-		
		4	++	(+)	-	-	+++	++		
Lutrol 9 (33.3 %)	3.0 (1)	18	-	-	-	-	+++	+++	3	2. Injektion 3. Injektion
		25	-	-	-	-	+++	+++		
		0=1	+	+	+++	(+)	-	-		
		7	-	-	-	-	-	-		
		2	+	+	-	(+)	-	-		
		0=1	++	++	-	-	-	-	1	Tier 1, Exitus Tier 2
		2	+	+	-	-	++	-		
		7	-	+	-	-	(+)	-		
		16	-	+	-	-	-	-		
		2	+	+	-	-	-	-		
1,2-Pro- pandiol (33.3 %)	3.0 (2)	0=1	+	-	-	-	-	-	1	2. Injektion 3. Injektion
		0=1	+	-	-	(+)	-	-	3	
		2	(+)	-	-	-	-	-		
		0=1	+	++	-	-	-	-		
		2	(+)	(+)	-	+	+	-	1	Tier 1, Exitus Tier 2
		0=1	+++	+	-	+	+	-		
		5	(+)	+	-	-	++	-		
		14	-	-	-	-	(+)	+		
		21	-	-	-	-	-	-		

Zeichenerklärung: Öd. = Ödem, Rö. = Rötung, Va = Vasodilatation, B. = Blutaustritte in das Gewebe, Kr. = Krustenbildung, Ne. = Nekrose

2. INTRAMUSKULÄRE APPLIKATION AM MEERSCHWEINCHEN

Methodik:

Lutrol 9 wurde bei 17 Tieren einmal unverdünnt in einer Dosis von 1.0 ccm/Tier in die Oberschenkelmuskulatur der rechten hinteren Extremität, physiol. NaCl-Lösung als Kontrolle in der gleichen Menge in die Oberschenkelmuskulatur der linken hinteren Extremität injiziert. 1, 3, 5, 7, 10, 14 und 21 Tage nach der Injektion wurden je 2 Tiere, 28 Tage nach der Injektion die letzten 3 Tiere getötet. Die Injektionsstellen wurden makro- und mikroskopisch untersucht.

Ergebnisse:

Makroskopische Befunde:

1 Tag nach der Injektion führte Lutrol 9 bei je 1 Tier zu sulziger Veränderung der Subcutis und einzelnen petechialen Blutungen in der Muskulatur. Die gleichen Tiere zeigten nach physiol. NaCl-Lösung hirsebis weizenkorngroße Blutungen in der Muskulatur. Alle übrigen Tiere waren ohne Besonderheiten.

Mikroskopische Befunde:

1 Tag nach der Injektion kleine Blutungen in der Muskulatur. Bei einer Reihe der übrigen Tiere zeigte sich im interstitiellen Gewebe der Subcutis und der Muskulatur eine Anhäufung zelliger Elemente, die bei oberflächlicher Betrachtung als entzündliche Reaktion des Bindegewebes angesprochen werden konnte (geringe Mengen von Rundzellen). Bei genauerer Untersuchung ergab sich jedoch, daß der mehr oder weniger ausgeprägte Befund durch eine eigenartige Bindegewebsveränderung charakterisiert war, die in einem grob- oder feinmaschig angeordneten, feinfädigen Gerüst mit feinsten, teils spindeligen Kernbildungen bestand. Diese Veränderung war grundsätzlich gleichartig bei Herden im Bindegewebe und im interstitiellen Muskelgewebe, wobei manchmal in solcher Grundsubstanz nur vereinzelte Fasern oder nur Reste von Muskelementen nachweisbar waren. Es handelte sich also um eine praktisch entzündungsfreie Veränderung des subcutanen und intramuskulären interstitiellen Bindegewebes. Die Muskelfasern waren gelegentlich etwas aufgelockert, ließen jedoch Nekrosen oder andere degenerative Veränderungen in jedem Falle vermissen. Die beschriebenen Befunde wurden an den Injektionsstellen beider Substanzen erhoben, ohne daß sich ein wesentlicher Wirkungsunterschied zwischen Lutrol 9 und physiol. NaCl-Lösung feststellen ließ. 14 Tage nach der Injektion fehlte jede Gewebsreaktion.

IV. DIURESEVERSUCHE

Methodik:

Testsubstanz: Lutrol 9. Vergleichsprodukte: Harnstoff (Urea pura MERCK), 1,2-Propandiol (BASF), Äthylenglykol (BASF), Diäthylenglykol (BASF), physiol. NaCl-Lösung. Versuchsanordnung in Anlehnung an LIPSCHITZ u. M. (I, II). Das Tiermaterial bestand aus einem Kollektiv von 185 männlichen Ratten mit einem Mindestgewicht von 150 g, die fortlaufend numeriert waren. Mit Hilfe einer statistischen Zufallstabelle (SNEDECOR) wurden pro Dosis 8 Tiere = 1 Gruppe ausgewählt und auf 2 Urinsammelkäfige (4 Tiere pro Käfig) verteilt. Etwa 18 Stunden vor Versuchsbeginn erhielten die Tiere ihre letzte feste und flüssige Nahrung. Raumtemperatur: 19.5-23.5°. Bei Versuchsbeginn wurden jedem Tier 15.0 ccm/kg physiol. NaCl-Lösung als Grundflüssigkeit mit der Schlundsonde verabreicht. Die Versuchssubstanzen wurden in g/kg (Harnstoff) bzw. ccm/kg (alle übrigen Produkte) dosiert und intraperitoneal oder per os mit der Schlundsonde appliziert. Die von Natur aus flüssigen Substanzen wurden unverdünnt oder in wässriger Lösung, der Harnstoff in wässriger Lösung zugeführt. Nach den Applikationen wurden die Ratten 5 bzw. 24 Stunden beobachtet. Anschließend wurde der pro Tiergruppe vorhandene Urin zusammen mit dem von jeder Ratte durch manuelles Auspressen gewonnenen Blasenurn gemessen und diese Gesamtausscheidungs menge in Beziehung zur verabreichten Gesamtflüssigkeitsmenge (= physiol. NaCl-Lösung + Substanz) gesetzt. Dieser in Prozentzahlen umgerechnete Quotient diente als Maß für die diuretische Wirkung. Wenn es die erhaltenen Urinmengen gestatteten, wurden zusätzlich die Chlorid-Konzentrationen der einzelnen Harnportionen nach der mercurimetrischen Methode von KUSCHINSKY u. M. bestimmt. Nach Versuchsende wurde darauf geachtet, daß den verwendeten Ratten vor dem nächsten Versuch eine 7-tägige Erholungspause zur Verfügung stand.

Ergebnisse:

Substanz	Kon. %	Dosis ccm(g)/kg	Zeit p. appl. (Std.)	Ausgesch. Urinmenge /zugef. Flüssig- keitsmenge (%)	Chlorid Milli-Mol %	Bemerkungen
a. Intraperitoneale Applikation:						
Lutrol 9	20	3,16	5	12,70	-	
Harnstoff	10	0,79	5	16,00	-	
	10	1,26	5	39,90	-	
	20	2,00	5	97,80	-	
	20	3,16	5	126,00	-	1 Tier gest.
b. Orale Applikation:						
Lutrol 9	20	3,16	5	31,70	-	
	100	5,00	5	84,33	17,25	
	100	6,32	5	105,92	-	
	100	10,00	5	112,60	11,50-14,70	1 Tier gest.
			5	91,90	14,15-17,80	
			24	192,00	-	
Harnstoff	10	0,79	5	56,00	-	
	10	1,26	5	86,00	-	
	20	2,00	5	137,50	-	
	20	3,16	5	156,00	-	
	50	5,00	5	207,00	11,05-12,40	
	70	6,32	5	127,22	-	
	70	10,00	5	118,10	9,75-12,05	
			24	259,10	-	
1,2-Pro-	100	5,00	5	100,82	8,23- 9,55	
pandiol	100	10,00	5	184,60	7,10- 7,40	
				156,70	7,85- 8,10	
			24	247,40	-	
Äthylen-	100	5,00	5	227,29	-	6 Tiere gest.
glykol	100	10,00	5	234,40	3,10- 3,20	7 Tiere gest.
			5	221,60	4,05- 4,63	8 Tiere gest.
			24	335,70	-	
Diäthylen-	100	5,00	5	215,55	4,38- 4,48	
glykol	100	10,00	5	216,40	4,60- 4,75	8 Tiere gest.
			24	342,00	-	
Physiol.	-	5,00	5	9,61	11,23-12,25	
NaCl-Lsg.	-	10,00	5	9,90	29,50	

V. HÄMOLYSEVERSUCHE

1. IN-VIVO-VERSUCHE

Methodik:

Zur Prüfung der hämolytischen Wirkung von Lutrol 9 und 1,2-Propandiol nach einmaliger oder wiederholter parenteraler oder oraler Applikation wurde der von den Tieren ausgeschiedene Harn spektroskopisch auf Blutfarbstoff untersucht. Ganz leichte Grade von Hämolyse, die noch nicht zu einer Blutfarbstoffausscheidung führten, waren bei diesem Vorgehen allerdings nicht zu erfassen.

Ergebnisse:

Siehe Seite 12, 13, 21, 22, 24, 26, 30, 31.

2. IN-VITRO-VERSUCHE

Methodik:

Versuchsanordnung in Anlehnung an ALBERS u. M. Menschen- oder Kaninchenblut wurde aus der Cubital- bzw. Ohrvene entnommen, mit 3.8%iger Natriumcitratlösung ungerinnbar gemacht und sofort mit physiol. NaCl-Lösung 1:10 verdünnt. Diese Blutsuspension wurde mit Lutrol 9 bzw. 1,2-Propandiol und physiol. NaCl-Lösung in der Weise versetzt, daß einerseits eine Verdünnungsreihe von 10 bis 60 % Lutrol 9 bzw. 1,2-Propandiol entstand, andererseits bei jeder Probe eine konstante Blutsuspension von 1:100 hergestellt wurde. Als Standard für nicht erfolgte Hämolyse diente eine Blutsuspension von 1.100 in physiol. NaCl-Lösung, als Standard für totale Hämolyse eine Blutsuspension von 1:100 in Aqua dest. Sämtliche Proben wurden in Reagenzgläsern bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Ablesung der Ergebnisse erfolgte nach 1 und 3 Stunden unter Berücksichtigung folgender Kriterien:

Zentrifugieren

- b. Nach 20-minütigem Zentrifugieren im unverdünnten Plasma spektroskopisch nachweisbarer Blutfarbstoff
- c. Menge, Farbe und Beschaffenheit des Zentrifugates (=ausgeschleuderte Erythrozyten)

Ergebnisse:

	Lutrol 9						1,2-Propandiol						
a. Kaninchenblut:													
Konz. (%)	10	20	30	40	50	60	10	20	30	40	50	60	
Makr. o. Z. (1 ^h)	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	T.-H.	H.	H.	
Verd. Pl. n. 20' Z.:													
Oxy-Hb:	1 ^h	Ø	Ø	(+)	+	++	+	Ø	+	++	+++	+++	+++
	3 ^h	Ø	+	++	+++	+++	++	(+)	+	++	+++	+++	++
	1 ^h	Ø	Ø	vermehrt, heller			stark ver- mehrt hell- rot	Ø	Ø	Ø	fehlt	wen- nig, farb- los	stark ver- mehrt hell- braun
Zentri- fugat	3 ^h	Ø	hellrot			vermehrt	Ø	Ø	ver- min- dert	fehlt	vermehrt braun		
b. Menschenblut:													
Makr. o. Z. (1 ^h)	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	H.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Verd. Pl. n. 20' Z.:													
Oxy-Hb:	1 ^h	Ø	Ø	Ø	Ø	+	+++	Ø	Ø	Ø	++	+++	+++
	3 ^h	Ø	++	++	+++	+++	+++	Ø	Ø	Ø	+++	+++	+++
	1 ^h	Ø	Ø	heller		stark vermehrt, hellrot		Ø	Ø	Ø	Ø	wen- nig farb- los	bräun- lich
Zentrif.													
Zentri- fugat	3 ^h	Ø	hellrot			ver- mehrt	stark ver- mehrt	Ø	Ø	Ø	stark ver- min- dert	ver- mehrt bräun- lich	ver- mehrt braun

Zeichenerklärung: Makr. o. Z. = Makroskopische Ablesung ohne vorheriges Zentrifugieren

Verd. Pl. n. 20' Z. = Verdünntes Plasma nach 20-minütigem Zentrifugieren

Ø = Kein deutlicher Unterschied zwischen Probe und Standard
für nicht erfolgte Hämolyse

H = Hämolyse; T.-H. = Teilhämolyse

VI. AUSSCHIEDUNGS- UND RESORPTIONSGESCHWINDIGKEIT

Methodik:

Mit Hilfe einer neuartigen Nachweismethode (Trübungsmethode) wurde Lutrol 9 in Blut und Urin bestimmt.

Arbeitsgang: +)

1. Lutrol 9-Nachweis im Blut (SCHÜTZ II)

Blutgewinnung: Das Blut wurde aus einer angeschnittenen Ohrvene gewonnen und mit Pipetten, die vorher mit Thrombocid (Dr. BENEND, München) durchgespült worden waren, abgemessen. In der Regel kam 1.0 ccm Blut zur Analyse.

Aufarbeitung des Blutes und Lutrol 9-Nachweis:

Benutzte Reagenzien 0.1 n Jodlösung, Chloroform DAB 6

Benutzte Filter SCHLEICHER/SCHÜLL 'Blauband' 589/3

Das Blut wurde in einen mit mindestens der 5-fachen Menge Chloroform beschickten Schütteltrichter geblasen und sofort etwa 50 mal kräftig durchgeschüttelt. Nach der Trennung der Schichten wurde der Chloroformextrakt auf ein vorher mit Chloroform durchgewaschenes Filter gegeben und in einem 50 ccm-Jenaer-Becherglas aufgefangen. Die Extraktion wurde in der beschriebenen Weise mehrmals, in der Regel 4 mal, wiederholt. Die im Becherglas vereinigten Extrakte wurden nunmehr im Wasserbad schonend eingedampft und der erhaltene Rückstand mit 1.0 ccm Aqua dest. aufgenommen. Anschließend kam das Becherglas in ein kochendes Wasserbad und wurde dort so lange erhitzt, bis sich am Boden des Glases kleine Bläschen bildeten. Die Lösung wurde schließlich durch ein wasserfeuchtes Filter in ein kleines Reagenzglas gegeben und das Filtrat 1:1 mit einer frischen 0.1 n Jodlösung versetzt. Nach wenigen Minuten bildete sich im positiven Falle eine Trübung bzw. ein Niederschlag aus, der quantitativ ausgewertet wurde.

Quantitative Auswertung: Herstellung von wässrigen Lutrol 9-Standard-Lösungen folgender Konzentrationen: 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, 10.0 und 20.0 mg%. Davon wurde jeweils 1.0 ccm mit der gleichen Menge 0.1 n Jodlösung versetzt. Die sich ausbildenden Trübungen bzw. Niederschläge wurden im durchfallenden bzw. auffallenden Licht (Tyndall-Licht) mit der Trübung bzw. dem Niederschlag der zu beurteilenden Proben verglichen. Bis zu einer Lutrol 9-Konzentration von 4.0 mg% (+) bewährte sich eine Auswertung im Tyndall-Licht; Konzentrationen über 4.0 mg% (+) mußten im durchfallenden Licht verglichen werden. Es wurden mindestens 3 Blindablesungen vorgenommen. Blut-Proben,

+) Anmerkung: Die Angaben beziehen sich auf Kaninchenblut und -Urin; die Methode ist auch auf Ratten- und Katzenblut anwendbar.

die eine Lutrol 9-Konzentration von $>20.0 \text{ mg\%}$ (+) erwarten ließen, wurden vor der Analyse mit physiol. NaCl-Lösung verdünnt.

2. Lutrol 9-Nachweis im Urin

Uringewinnung: Der Urin wurde bei männlichen Kaninchen mittels Blasenkatheter (Gummikatheter Größe 8) gewonnen.

Aufarbeitung des Urins: Der Urin wurde mit einer Pipette aus dem Auffangglas entnommen und durch ein Filter gegeben. Das Filtrat mußte absolut klar erscheinen; andernfalls wurde die Filtration wiederholt. 1.0 ccm des Filtrates wurde anschließend in einen mit 5.0 ccm Chloroform beschickten Schütteltrichter pipettiert. Weiterer Arbeitsgang wie bei Blut. Auswertung der Ergebnisse nach der angegebenen Vergleichsmethode.

(+) Anmerkung: Es handelt sich hier um unkorrigierte Werte.

3. Fehlergrenzen der Methode

a. Leerwert-Bestimmungen: Blut- und Urinproben von Kaninchen, die mit Lutrol 9 nicht vorbehandelt waren. Bei zahlreichen Versuchen fehlte in der überwiegenden Zahl der Fälle jegliche Trübung oder Niederschlag, die Proben waren vom Leerwert der Standard-Lösung nicht zu unterscheiden. Ganz selten wurde eine angedeutete Trübung beobachtet, die aber immer geringer war als die Trübung der $0.5 \text{ mg\%}$ igen Lutrol 9-Standardlösung. Bei Verwendung von Kaninchenblut und -Urin ist demnach mit einem unspezifisch positiven Ausfall der Nachweisreaktion nicht zu rechnen. Diese Feststellung ist deswegen besonders wichtig, weil 0.1 n Jodlösung nach WURZSCHMITT nicht nur mit PÄG., sondern auch mit Polyäthylenimin, Diäthylenglykolmonobutyläther, den kation-capillaraktiven Verbindungen (auch oxäthylierten), allen Polyalkylenoxydaddukten, Polyalkyleniminaddukten und Polyalkyleniminderivaten in Reaktion tritt. Störende Konzentrationen dieser Substanzen sind somit in normalem Kaninchenblut und -Urin nicht zu erwarten.

b. Quantitative Empfindlichkeit: Blut- und Urinproben von Lutrol 9-freien Kaninchen wurden in vitro mit wäßrigen Lutrol 9-Lösungen in der Weise versetzt, daß bestimmte $\text{mg\%}$ ige Konzentrationen der Substanz entstanden. Die absoluten Mengen der den Proben zugegebenen Flüssigkeit wurden dadurch sehr niedrig gehalten (maximal 0.5 ccm Lösung ad 10.0 ccm Blut oder Urin), daß die Konzentrationen der wäßrigen Substanzlösungen entsprechend den Erfordernissen variierten. Die Analysen erfolgten nach den oben angegebenen Vorschriften. Die dem Untersucher vorgelegten Proben waren chiffriert. Es zeigte sich, daß bei Blut- und Urinuntersuchungen im allgemeinen während des Analysenganges ein nicht unerheblicher Lutrol 9-Verlust eintrat. Nur äußerst selten war die erhaltene Konzentration größer als die eingewogene, so daß diese Ergebnisse praktisch vernachlässigt werden können. Völlige Übereinstimmung zwischen

Einwaage und wiedergefundener Lutrol 9-Konzentration bestand nur in 1 Falle (Blutkonzentration von 100 mg%). Der Substanzverlust war nicht ganz einheitlich und schwankte bei Blutproben zwischen 25 und 70-80 %, bei Urinproben zwischen 25 und 83 %. Extrem hohe Werte (>90 %) wurden bei 3 Urinkontrollen festgestellt, ohne daß sich hierfür eine Erklärung finden ließe. Die mit Hilfe dieser Nachweismethode bestimmten Lutrol 9-Konzentrationen müssen daher korrigiert werden. Ein Korrekturfaktor läßt sich wegen der großen Schwankungsbreite nicht exakt angeben. In quantitativer Hinsicht kann die Methode also nur als approximativ bezeichnet werden. - Die niedrigste Lutrol 9-Konzentration, die gerade noch mit Sicherheit nachweisbar war, betrug bei Blutproben 1.0 mg%, bei Urinproben >1.0 <3.0 mg%, also etwa 2.0 mg%. Da bei der Methode von 1.0 ccm Blut bzw. Urin ausgegangen wurde, entsprachen diese Konzentrationen einer absoluten Lutrol 9-Menge von 10 μ g (Blut) bzw. 20 μ g (Urin). Die Kontrolluntersuchungen ließen nicht erkennen, an welcher Stelle des Arbeitsganges der Substanzverlust erfolgte.

c. Spezifität: Nach WURZSCHMITT gibt 0.1 n Jodlösung nicht nur mit PÄG. 400, sondern mit allen PÄG. vom Molekulargewicht 194 an eine positive Fällungsreaktion. Bei der in Blut und Urin mit der beschriebenen Methode nachgewiesenen Substanz kann es sich demnach sowohl um Lutrol 9 als auch um ein PÄG. von geringerem Polymerisationsgrad handeln, wie es etwa im Zuge eines Abbauprozesses von Lutrol 9 entstehen könnte.

Ergebnisse:

1. Einmalige Applikation von Lutrol 9

a. Intravenöse Injektion:

Versuchstiere: 3 Kaninchen. PÄG. -Probe in Blut (2 Tiere) und Urin (1 Tier) vor Versuchsbeginn negativ. Injektion von 1.0 ccm/kg Lutrol 9 (33.3 %ig in physiol. NaCl-Lösung) in die Ohrrendvene. PÄG. -Bestimmung in Blut und Urin.

Das PÄG. war 24 Stunden p. i. im strömenden Blut nicht mehr nachweisbar. Im Urin wurde die Substanz in fallenden Konzentrationen etwa 18-20 Tage lang ausgeschieden.

b. Orale Zufuhr:

Versuchstier: 1 Kaninchen. PÄG. -Probe im Blut vor Versuchsbeginn negativ. Applikation von 5.0 ccm/kg Lutrol 9 unverdünnt (Magensonde). PÄG. -Bestimmung in Blut und Urin.

Das PÄG. war 5-6 Tage nach der Applikation im strömenden Blut in fallenden Konzentrationen nachweisbar. PÄG. -Probe 7 Tage nach der Applikation im strömenden Blut negativ. Im Urin wurde die Substanz in fallenden Konzentrationen 50-60 Tage lang ausgeschieden.

c. Rektale Zufuhr:

Versuchstiere: 4 Katzen. PÄG.-Probe im Blut vor Versuchsbeginn bei 3 Tieren negativ, bei 1 Tier Konzentration $<0.5 \text{ mg\%}$. Mittels einer 5.0 cm tief in den Enddarm vorgeschobenen Gummisonde wurden 3.0 ccm einer 87 %igen Lösung von Lutrol 9 in physiol. NaCl-Lösung appliziert. Bei 1 Tier kurz nach der Applikation Defäkation, daher 2. Zufuhr der gleichen Dosis von Lutrol 9. PÄG.-Bestimmung im Blut.

Das PÄG. war 10 Minuten nach der Applikation im strömenden Blut nachweisbar und behielt etwa 4 Stunden lang eine konstante Konzentration bei. 1-2 Tage nach der Applikation fiel der PÄG.-Blutspiegel deutlich ab. Bei 1 Tier konnte 7 Tage nach der Applikation kein PÄG. mehr nachgewiesen werden.

2. Wiederholte orale Applikation von Lutrol 9

Versuchstiere: 5 Kaninchen. PÄG.-Probe im Blut vor Versuchsbeginn negativ. 3 Tiere erhielten täglich 3.0 ccm/kg Lutrol 9 unverdünnt (Magensonde, 10 Applikationen). 2 Tiere erhielten täglich 4.0 ccm/kg Lutrol 9 unverdünnt (Magensonde, 9 Applikationen). PÄG.-Bestimmung in Blut und Urin.

Nach einigen Sondierungen erreichte die PÄG.-Konzentration im strömenden Blut ein Niveau von etwa $1.0\text{-}2.0 \text{ mg\%}$ (unkorrigierter Wert), das auch bei fortgesetzter Applikation nur sehr selten überschritten wurde. Im Urin wurde PÄG. in fallenden Konzentrationen noch etwa 40-50 Tage nach der letzten Sondierung ausgeschieden.

D. DISKUSSION

In guter Übereinstimmung mit der vorhandenen Literatur zeigte sich bei unseren akuten Versuchen eindeutig, daß kleine Dosen von Lutrol 9 ohne weiteres toleriert wurden und erst sehr große Mengen zu Vergiftungserscheinungen und Todesfällen führten. Die Toxizität von Lutrol 9 und 1,2-Propandiol war nach intravenöser, intraperitonealer und subcutaner Zufuhr bei der Maus sowie nach intramuskulärer Verabreichung bei der Ratte identisch. Dagegen war Lutrol 9 bei intravenöser Injektion am Kaninchen und der Katze dem 1,2-Propandiol zweifellos überlegen. Die umgekehrten Verhältnisse ergaben sich allerdings bei intraperitonealer Injektion an der Ratte und am Meerschweinchen. Die in orientierenden intravenösen Versuchen an einigen Tierarten geprüften Lösungsvermittler Äthylendiamin und Diäthanolamin waren um etwa das Fünf- bis Zehnfache toxischer als Lutrol 9 und 1,2-Propandiol. Das im intraperitonealen Mäuseversuch getestete PÄG. 400 (USA) erwies sich in seiner Verträglichkeit als völlig identisch mit dem in dieser Arbeit benutzten Lutrol 9. Diese Tatsache darf als Beweis dafür gelten, daß die beiden Produkte in ihrem Reinheitsgrad nicht voneinander abweichen. Interessant war die Feststellung, daß die Toxizität von Lutrol 9 bei intravenöser Injektion an der Maus von dem verwendeten Tierstamm mitbestimmt wurde. Dies erscheint für die Beurteilung von Unstimmigkeiten in der Literatur und für etwaige Kontrolluntersuchungen sehr wichtig. Der von BORNMANN (II, III, IV) als 'Grundwirkung der Glykole' herausgestellte sedativ-narkotische Effekt kam auch in unseren Versuchen deutlich zum Ausdruck. Lutrol 9 ließ demnach eine Spättoxizität weitgehend vermissen, die dagegen bei 1,2-Propandiol in geringem Maße zu beobachten war. Diese Wirkung von 1,2-Propandiol und wohl auch seine schlechtere Verträglichkeit bei intravenöser Injektion an größeren Tieren kann vielleicht durch den erheblichen hämolytischen Effekt erklärt werden, den die Substanz im Gegensatz zu Lutrol 9 bei parenteraler Zufuhr entfaltet. Stärkere Läsionen der parenchymatösen Organe gehörten nicht zum akuten Vergiftungsbild von Lutrol 9 und 1,2-Propandiol. Leichte Leber- und Nierenschädigungen fanden sich nur bei Applikation sehr hoher Dosen. Warum die Sterblichkeit von Ratten und Meerschweinchen nach intraperitonealer Verabreichung von Lutrol 9 höher war als nach Injektion von 1,2-Propandiol, läßt sich auf Grund der vorliegenden Versuche nicht entscheiden. Es kann eventuell an eine peritoneale Schockwirkung durch einen sehr starken lokalen Reiz gedacht werden. Andere Versuche zeigen jedoch eindeutig, daß die lokale Verträglichkeit von Lutrol 9 keinesfalls schlechter ist als die von 1,2-Propandiol.

Auffallend uneinheitlich war die intraperitoneale Toxizität von Lutrol 9 auch bei wiederholter Zufuhr im subakuten Versuch. Während beim Meerschweinchen zwar eine hohe Mortalität, jedoch kein Wirkungsunterschied zwischen Lutrol 9 und 1,2-Propandiol zu erkennen war, vertrugen die Mäuse die Testsubstanz eindeutig schlechter als das Vergleichsprodukt. Dafür sprachen auch die bei den Lutrol-Mäusen konstant beobachteten Leber- und Milzveränderungen. Interessant ist, daß sich die beiden Tierarten in ihrer Resistenz gegenüber den Prüfsubstanzen während des subakuten Versuches umgekehrt verhielten wie im akuten Versuch. Ein grundsätzlicher Wirkungsunterschied von Lutrol 9 und 1,2-Propandiol kann aus den subakuten intramuskulären Ratten- und Kaninchenversuchen nicht abgeleitet werden. Kas Kaninchen erwies sich hierbei als das wesentlich sensiblere Versuchstier. Dafür sprachen vor allem die Mortalität und die Leberparenchymveränderungen, die nach Lutrol 9 mäßig, nach 1,2-Propandiol sehr deutlich ausgeprägt waren. Ob den leichten Blutbildveränderungen in diesem Zusammenhang Bedeutung zukommt, kann nicht entschieden werden. Der bei einem Kaninchen der Lutrol-Reihe erhobene Magenbefund stand wohl nicht in unmittelbarer Beziehung zu den Injektionen. Ein Anhalt für Nierenparenchymschädigungen konnte pathologisch-anatomisch weder im Ratten- noch im Kaninchenversuch erbracht werden. Als Versuchstier nimmt die Katze eine gewisse Sonderstellung ein, da sie über die Verträglichkeit einer Substanz beim Menschen mehr als viele andere Laboratoriumstiere aussagt (OETTEL). Es war deshalb sehr bemerkenswert, daß Lutrol 9 bei diesem Tier nach wiederholter intramuskulärer Injektion nur eine sehr geringe Giftwirkung entfaltete. Eine gewisse Überlegenheit gegenüber 1,2-Propandiol kam im Verhalten des Körpergewichtes der Versuchskatzen zum Ausdruck. Die pathologisch-anatomischen Befunde beschränkten sich auf eine leichte Leberschädigung bei je 1 Lutrol- und 1,2-Propandiol-Tier und ließen somit keinen Unterschied zwischen beiden Substanzen erkennen. Das in 1 Fall nach Lutrol 9 beobachtete Jejunum-Ulcus entstand wohl unabhängig von den Injektionen. Beachtung verdient der deutliche Eosinophilensturz, der durch Lutrol 9 und 1,2-Propandiol bei je 1 Tier mit später autoptisch bestätigter Verwurmung zustande kam. Ob diese Veränderung durch unspezifische Reaktionsmechanismen ('Stress') oder eine direkte Substanzwirkung ausgelöst wurde, bleibt eingehenderen Untersuchungen vorbehalten. Die übrigen leichten Blutbildveränderungen traten demgegenüber in den Hintergrund. Bei wiederholter subcutaner Injektion an der Ratte übertraf Lutrol 9 in seiner Allgemeinverträglichkeit das 1,2-Propandiol, was sich in der geringeren Sterblichkeit der Lutrol-Tiere manifestierte. Organschädigungen wurden nach Zufuhr beider Substanzen vermißt. Gegenüber subakuten oralen Applikationen von Lutrol 9 und 1,2-Propandiol zeigten Katzen eine wesentlich höhere Widerstandsfähigkeit als Kaninchen, eine Beobachtung, die auch bei wiederholter intramuskulärer

lärer Injektion beider Produkte gemacht wurde. Es darf somit an einen echten Resistenzunterschied beider Tierarten gedacht werden, da die Abweichungen auch nach parenteraler Verabfolgung auftraten und mit- hin nicht allein durch verschieden starke Resorption der Substanzen aus dem Darm erklärt werden können. Obwohl der Vergleich beider Substanzen untereinander durch die nicht ganz einheitliche Dosierung erschwert wird, zeigt sich doch eindeutig, daß eine nennenswerte Wirkungsdifferenz nicht bestand. Leichte Leber- und Nierenveränderungen gehörten bei Kaninchen und Katzen zum Vergiftungsbild. Die übrigen pathologisch-anatomischen Befunde (Pleuropneumonie, Phlegmone am Hals bei Kaninchen, Pankreastumor und Hyperplasie des lymphatischen Gewebes bei Katzen) standen wohl nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit den Applikationen. Ob den nicht sehr markanten Blutbildveränderungen eine toxikologische Bedeutung zukommt, muß offen bleiben. Die starken Schwankungen der Leukozytenzahlen bei den Katzen waren wohl entweder auf physiologische Abweichungen oder auf interkurrente Infekte zurückzuführen. Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß die Toxizität von Lutrol 9 auch im subakuten Versuch nicht größer, in einigen Fällen sogar geringer war als die Giftigkeit von 1,2-Propandiol. Die einzige Ausnahme bildete die intraperitoneale Verabreichung an der Maus. Die Angaben der Literatur konnten demnach bestätigt und erweitert werden.

Lutrol 9 besitzt eine gewisse, bei Verwendung hoher Konzentrationen besonders deutlich hervortretende lokale Reizwirkung, die bei intravenöser, intraperitonealer, intramuskulärer und subcutaner Applikation zu verifizieren war. Daß Lutrol 9 dem 1,2-Propandiol jedoch nicht unterlegen und in einigen Fällen eher günstiger zu beurteilen war, zeigten unter anderem die Versuche am Kaninchenohr. Nicht spezifisch für Lutrol 9 waren die nach einmaliger intramuskulärer Injektion am Meerschweinchen aufgetretenen, eigenartigen histologischen Veränderungen, die sich in gleicher Weise auch bei den Kontrolltieren fanden. Von Interesse ist die Feststellung, daß bei unseren in enger methodischer Anlehnung an die Arbeit von CARPENTER u. M. durchgeführten subakuten intramuskulären Rattenversuchen die von Lutrol 9 und 1,2-Propandiol erzeugten lokalen Reizerscheinungen nicht stärker ausgeprägt waren als nach einmaliger Injektion. Insbesondere fehlten die von CARPENTER u. M. beschriebenen ischämischen Nekrosen der Muskulatur. Natürlich ist bei dieser Beobachtung zu berücksichtigen, daß die genannten Autoren nicht mit PÄG. 400, sondern mit PÄG. 300 arbeiteten. Unter der allerdings unbewiesenen Voraussetzung, daß sich PÄG. 400 in seiner Wirkung auf die Muskulatur von PÄG. 300 nicht wesentlich unterscheidet, könnte die Abweichung von den CARPENTERschen Befunden aber doch als Anzeichen dafür gedeutet werden, daß wir bei den vorliegenden Versuchen die Substanz weitgehend parallel

zu den Muskelbündeln injizierten. Denn bei dieser Injektionstechnik vermißten auch die amerikanischen Untersucher das Auftreten ischämischer Nekrosen. Obwohl das Kaninchen auf die wiederholte intramuskuläre Injektion von Lutrol 9 und 1,2-Propandiol sehr viel heftiger reagierte als die Ratte, war doch eine gewisse Überlegenheit von Lutrol 9 nicht zu übersehen. Ein sehr eindrucksvolles Beispiel für die von CARPENTER u. M. erwähnte 'chemische Entzündung' lieferte die bei 1,2-Propandiol-Tier nachgewiesene sterile Phlegmone. Die analog zu den Kaninchen behandelten Katzen vertrugen Lutrol 9 im Gegensatz zu 1,2-Propandiol völlig reaktionslos und waren also den Kaninchen wieder deutlich überlegen. Bei wiederholter subcutaner Injektion an der Ratte kann von einem Wirkungsunterschied beider Substanzen nicht gesprochen werden. Trotz übereinstimmender Dosierung stellten CARPENTER u. M. erheblich schwächere Reizeffekte fest. Diese Tatsache läßt sich wohl am leichtesten dadurch erklären, daß wir die Produkte mehrmals verabreichten, während die zitierten Autoren anscheinend nur einmal injizierten. Einen Beitrag zur Klärung der Pathogenese dieser Reizerscheinungen stellt der Rattenversuch dar, bei dem eine 70 %ige Glucose-Lösung, also die stark hypertonsche Lösung eines im übrigen physiologischen Stoffes, wiederholt subcutan injiziert wurde. Die dabei makro- und mikroskopisch nachgewiesenen lokalen Reizwirkungen waren nur quantitativ von den durch Lutrol 9 und 1,2-Propandiol erzeugten Veränderungen verschieden. Da aber auch Lutrol 9 und 1,2-Propandiol in unverdünntem Zustand stark hypertonsche Lösungen darstellen, muß wenigstens teilweise ein osmotischer Wirkungsmechanismus in Betracht gezogen werden, wie er bereits früher von SEIDENFELD u. M. u. a. für 1,2-Propandiol diskutiert wurde. Die größere Intensität der von Lutrol 9 und 1,2-Propandiol gegenüber 70 %iger Glucose-Lösung gesetzten Reizeffekte läßt jedoch vermuten, daß neben der osmotischen Komponente noch eine in der chemischen Struktur der Glykole verankerte, spezifische Reizwirkung mitspielt.

Die Diureseversuche zeigen, daß von einem gewissen harntreibenden Effekt des Lutrol 9 überhaupt nur bei oraler Applikation gesprochen werden kann. Parenteral verabreicht bewirkte es lediglich einen sehr kleinen Prozentsatz der Urinausscheidung, wie sie durch gleiche Dosen des milden Diureticums Harnstoff zustandekam. Lutrol 9 verhält sich demnach ebenso wie 1,3-Butandiol, das von BORNMANN (II, III, IV) näher untersucht wurde. Nach dem gleichen Autor wurde dagegen mit Diäthylenglykol und Glyzerin gerade durch die parenterale Applikation die Diurese gefördert. Der diuretische Effekt von Lutrol 9 war jedoch geringer als der aller anderen mituntersuchten Substanzen. Auch die etwas kräftigere Wirkung von 1,2-Propandiol lag noch weit unter der Äthylen- und Diäthylenglykol-Diurese. Diese Beobachtungen stimmen mit den Literaturangaben überein, wonach 1,2-Propandiol den milden Diuretica unter den Glykolen zuzuordnen

ist (BORNMANN u. M. II, LEHMAN u. M., WINKLE). Daß Äthyl- und Diäthylenglykol eine außerordentlich starke diuretische Wirkung entfalteten, war nach den kritischen Untersuchungen von BORNMANN (II, III, IV) zu erwarten. Wie gering die durch Lutrol 9 bewirkten Störungen des Wasser- und Mineralhaushaltes waren, zeigten auch die praktisch normalen Chlorid-Konzentrationen in den einzelnen Harnportionen. Ob die extrem niedrigen Chlorid-Werte im Urin der Äthylenglykol- und Diäthylenglykol-Tiere als Folge der starken Verdünnung oder als Ausdruck einer Nierenschädigung aufzufassen sind, muß ungeklärt bleiben. Bei der engen Wechselbeziehung von diuretischem Effekt und Nierenläsion BORNMANN II, III, IV) kann letztere aber durchaus in Betracht gezogen werden. Das Fehlen einer nennenswerten diuretischen Eigenschaft bei Lutrol 9 dürfte umgekehrt für die gute Nierenverträglichkeit dieser Substanz sprechen.

Eine hämolytische Wirkung von Lutrol 9 und 1,2-Propandiol bei oraler Zufuhr ließ sich praktisch ausschließen. Eine intravitale Hämolyse größeren Ausmaßes kommt auch für die parenterale Applikation von Lutrol 9 nicht in Betracht, da selbst extrem hohe Dosen der Substanz zu keiner mit der benutzten Methode nachweisbaren Hämoglobinurie führten. Ob es sich bei der in 1 Falle nach wiederholter intramuskulärer Injektion im Rattenurin festgestellten Oxy-Hämoglobin-Bande um den Ausdruck eines hämolytischen Effektes oder um eine Verunreinigung handelte, kann nicht entschieden werden. In Übereinstimmung mit zahlreichen früheren Untersuchungen kam die hämolytische Wirkung von 1,2-Propandiol bei parenteraler Verabreichung sehr deutlich zum Ausdruck. Es fiel allerdings auf, daß die Substanz von Ratten und Kaninchen toleriert wurde, ohne daß Hämoglobinurie eintrat, während es bei Katzen regelmäßig zu Hämolyse kam. Eine Erklärung für dieses Verhalten kann vielleicht in einer unterschiedlichen Empfindlichkeit des Blutes der einzelnen Tierarten gesucht werden, wie sie auch in den in-vitro-Untersuchungen festzustellen war. Daß Lutrol 9 wie alle Glykole und verwandten Substanzen nicht völlig frei ist von hämolytischen Eigenschaften, bewiesen die in vitro-Versuche. Es war jedoch nach 1-stündiger Einwirkung auf Menschen- und Kaninchenerythrozyten schwächer wirksam als 1,2-Propandiol, während sich später die Unterschiede etwas verwischten. Die größere Resistenz von Menschenerythrozyten gegenüber beiden Substanzen sei besonders hervorgehoben. Die im einzelnen für 1,2-Propandiol gefundenen wirksamen Konzentrationen zeigten gute Übereinstimmung mit den von anderen Autoren angegebenen Werten (BORNMANN VI, LEHMAN u. M., WINKLE). Auffallend war die Beobachtung eines vermehrten Bodensatzes mit Stechapfelformen der Erythrozyten nach Zusatz hoher Konzentrationen von Lutrol 9 und 1,2-Propandiol. Ob diese Substanzwirkung über physikalisch-chemische Veränderungen an der Erythrozytenmembran zustandekam, muß offen bleiben. Besonders hingewiesen sei in die-

sem Zusammenhang auf die Arbeiten von HARRIS, SMYTH u. M. (II, III) und SULZER, wonach bei anderen Glykolen mit einer Agglutination der roten Blutkörperchen zu rechnen ist. Eine Met-Hämoglobinbildung, welche die nach hohen Konzentrationen von 1,2-Propandiol festgestellte Braunfärbung des Bodensatzes erklären würde, war nicht nachzuweisen.

Die Erörterung der Frage des Schicksals von Lutrol 9 im Organismus muß von der durch unsere Versuche und durch SCHÜTZ (III) belegten Tatsache ausgehen, daß der PÄG.-Spiegel im Blut nach intravenöser, oraler und rektaler Applikation regelmäßig innerhalb von wenigen Tagen auf Werte unter 1.0 mg% absinkt. Die Eliminierung der Substanz aus dem Körper ist damit jedoch keineswegs abgeschlossen, wie die wochenlange PÄG.-Ausscheidung im Urin bewies. Wegen der extrem niedrigen Blutkonzentration konnten die im Urin angetroffenen, nicht unerheblichen PÄG.-Mengen nur zu einem verschwindend kleinen Teil aus dem strömenden Blut stammen. Daher erscheint die Annahme berechtigt, daß es nach Zufuhr von PÄG. 400 zu einer Retention der Substanz im Gewebe kommt, die die rasche und starke Erniedrigung des Blutspiegels sowie die protrahierte Ausscheidung im Urin verständlich macht.

Da die benutzte Nachweismethode quantitativ nur approximative Werte lieferte, kann über den prozentualen Anteil des nicht sofort ausgeschiedenen PÄG. keine Aussage gemacht werden. Aus den vorliegenden Versuchen ergibt sich außerdem nicht, in welchem System des Organismus diese Retention erfolgt. Im Hinblick auf die chemischen Eigenschaften der Substanz darf vielleicht an das Fettgewebe gedacht werden. Es sei an dieser Stelle daran erinnert, daß amerikanische Autoren die PÄG.-Ausscheidung wenige Tage nach der Applikation für abgeschlossen hielten und zur Erklärung der Differenz zwischen verabreichter und in diesem Zeitraum wiedergefundener Substanzmenge einen fermentativen Abbau im Organismus heranzogen. Durch die von uns erhobenen Befunde kann zwar ein teilweiser Abbau von Lutrol 9 nicht ausgeschlossen werden, zumal da es sich bei dem nachgewiesenen Produkt theoretisch auch um ein PÄG. von geringerem Molekulargewicht als 400 handeln konnte. Als neue Erkenntnis muß jetzt aber die Tatsache mitberücksichtigt werden, daß Lutrol 9 oder ein niedermolekulares Abbauprodukt wesentlich länger im Körper verweilt als die amerikanischen Autoren vermuteten. Es ist auffallend, daß CARPENTER u. M. und SHAFFER u. M. (IV) nach subcutaner und intramuskulärer Injektion beim Hund einen das gewöhnliche Maß übersteigenden Prozentsatz von PÄG. 400 im Urin wiederfinden konnten. Im Gegensatz zu den übrigen Versuchen wurde in diesen Fällen während der ersten Stunden nach der Injektion eine konstante intravenöse Infusion von physiologischer Kochsalzlösung vorgenommen. Die Vermutung ist somit naheliegend, daß durch die starke 'Durchspülung' des Körpers die Eliminierung von

PÄG. 400 forciert wurde. Besonders hingewiesen sei auf die von uns festgestellte Tatsache, daß die PÄG.-Blutkonzentrationen auch nach wiederholter oraler Applikation ein gewisses, ziemlich konstantes Niveau nicht überschritten. Welche Rolle Ausscheidung und Retention im Gewebe beim Zustandekommen dieses interessanten Befundes spielen, kann erst durch weitere Untersuchungen geklärt werden. Beachtung verdient schließlich die prompte Resorption des Produktes nach rektaler Zufuhr.

Bezüglich der Frage eines Einsatzes von Lutrol 9 als Lösungsmittel in der pharmazeutisch-klinischen Praxis kommen wir auf Grund unserer Untersuchungen zu einem günstigen Resultat. Der von BROCK und FORST vertretene Grundsatz einer individuellen und nicht gruppenweisen Beurteilung der Glvkole muß besonders auf diese Substanz angewendet werden, da sie in ihrer biologischen Verträglichkeit keineswegs den niedermolekularen Gliedern der Glykolreihe gleichgestellt werden darf. Lutrol 9 nimmt eine gewisse Sonderstellung ein, die sich auf seine immer wieder nachgewiesene gute Allgemeinverträglichkeit, seine geringe hämolytische und praktisch fehlende diuretische Wirkung gründet. Von ganz wenigen Ausnahmen abgesehen, ist es dem 1,2-Propandiol gleichwertig oder sogar überlegen.

Wir halten demnach die Auffassung von QUADBECK für überholt, wonach Polyäthylenglykole mit einem Molekulargewicht >282 nur für äußerliche Applikation Verwendung finden können. Nach unserer Meinung ist es durchaus vertretbar, auch die parenterale und orale Zufuhr von Lutrol 9 beim Menschen zu befürworten, umso mehr, als 1,2-Propandiol in Deutschland bereits seit einiger Zeit für diese Zwecke eingesetzt wird. Abzusehen ist lediglich von der Verabreichung hochkonzentrierter Lösungen, da in diesem Falle die Gefahr einer gewebsschädigenden und schwachen hämolytischen Wirkung besteht. Im Hinblick auf die langsame Ausscheidung sollte auch auf eine allzu lange Anwendung von Lutrol 9 verzichtet werden. Nicht ungünstig dürfte die gleichzeitige Zufuhr größerer Flüssigkeitsmengen sein, die vielleicht die Ausscheidung zu beschleunigen vermögen.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Lutrol 9 (=PÄG. 400 USP XIV, Hersteller: Badische Anilin- und Sodafabrik Ludwigshafen am Rhein) wurde im Tierversuch an insgesamt 2048 Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und Katzen toxikologisch untersucht und mit bereits im Handel befindlichen pharmazeutischen Lösungsvermittlern (1,2-Propandiol, Äthylendiamin, Diäthanolamin) verglichen. Die akute Toxizität von Lutrol 9 war gering und in den meisten Fällen mit der Verträglichkeit von 1,2-Propandiol identisch. In einigen Versuchen war Lutrol 9 weniger, sehr selten stärker toxisch als 1,2-Propandiol. Äthylendiamin und Diäthanolamin zeigten eine wesentlich größere Giftigkeit als die beiden anderen Verbindungen. Im subakuten Versuch wurde Lutrol 9 fast immer ebenso gut oder besser vertragen als 1,2-Propandiol. Stärkere Organschädigungen kamen sehr selten zur Beobachtung. Die lokale Reizwirkung der unverdünnten Substanz oder hochkonzentrierter Lösungen war ausgeprägt, aber im allgemeinen geringer als bei Verwendung von 1,2-Propandiol. Lutrol 9 zeigte in vivo im Gegensatz zu 1,2-Propandiol praktisch keine, in vitro nur eine mäßige hämolytische Wirkung. Im Vergleich zu den anderen Glykolen war der diuretische Effekt von Lutrol 9 minimal. Nach intravenöser und oraler Applikation von Lutrol 9 sank der Blutspiegel rasch sehr stark ab. Die Substanz selbst oder ein polyglykolartiges Abbauprodukt wurde jedoch wochenlang im Urin ausgeschieden. Lutrol 9 kann als Lösungsvermittler in der medizinisch-pharmazeutischen Praxis Verwendung finden. Abzusehen ist aber von hochkonzentrierten Lösungen und langdauernder Verabreichung.

F. LITERATUR

- Albers, H., Endter, F., Künzel, W., Schuler, W., Weiss, Th. u.
Westlinning, H.: Biochem. Zschr. 314, 186 (1942)
- Anon.: J. amer. med. Assoc. 109, 1367 (1937)
- Benk, E.: Seifen-Oele-Fette-Wachse 54, 85 (1952)
- Bornmann, G.: (I) Arzneim.-Forsch. 2, 122-124 (1952)
(II) Arzneim.-Forsch. 4, 643-646 (1954)
(III) Arzneim.-Forsch. 4, 710-715 (1954)
(IV) Arzneim.-Forsch. 5, 38-42 (1955)
(V) Arch. exp. Path. Pharmakol. 213, 114 (1951)
(VI) Pharmazie 5, 423 (1950)
- Bornmann, G., Loeser, A. u. Meyer, G.: (I) Arch. exp. Path. Pharmakol. 210, 361 (1950)
- Bornmann, G. u. Ritter, K.: (II) Arch. exp. Path. Pharmakol. 219, 57-63 (1953)
- Braun, H. A. a. Cartland, G. F.: J. amer. pharm. Assoc. sci. Ed. 25, 746 (1936)
- Brock: Diskussionsbemerkung zu Loeser, A.: Arch. exp. Path. Pharmakol. 218, 36-63 (1953)
- Calvery, H. O. a. Klumpp, T. G.: South. Med. J. 32, 1105 (1940)
- Carpenter, C. P. a. Shaffer, C. B.: J. amer. pharm. Assoc. sci. Ed. 41, 27-29 (1952)
- Doerr, W., Kraft, A. u. Rauschke, J.: Klin. Wschr. 1947, 749-754
- Dotzauer, G.: Dtsch. med. Wschr. 1948, 22
- Forst, A. W.: Zschr. f. Lebensm.-Unt. 90, 288-289 (1950)
- Hanzlik, P. J.: Industr. engng. Chem. 24, 836-837 (1932)
- Hanzlik, P. J., Seidenfeld, M. A. a. Johnson, C. C.: (I) J. Pharmacol. exp. Therap. 41, 387 (1931)
- Hanzlik, P. J., Mehrtens, H. G. a. Spaulding, J. B.: (II) J. Pharmacol. exp. Therap. 49, 300 (1933)

- Hanzlik, P. J., Newman, H. W., Winkle jr., W. van Lehman, A. J. a. Kennedy, N. K.:
(III) J. Pharmacol. exp. Therap. 67, 101 (1939)
- Hanzlik, P. J., Lehman, A. J., Winkle, W. van a. Kennedy, N. K.:
(IV) J. Pharmacol. exp. Therap. 67, 114 (1939)
- Harris, P. N.: Arch. internat. Pharmacodynamie 79, 164-172 (1949)
- Holck, H. G. O.: J. amer. med. Assoc. 109, 1517 (1937)
- Hunt, R.:
(I) Industr. engng. Chem. 24, 361 (1932)
(II) Industr. engng. Chem. 24, 836-837 (1932)
- Karel, L., Landing, B. H., Harvey, T. S., Gogins, P. A. a. Fisk, A. J.:
J. pharmacol. exp. Therap. 90, 338-347 (1947)
- Kesten, H. D., Mulinos, M. G. a. Pomerantz, L.:
(I) J. amer. med. Assoc. 109, 1509 (1937)
(II) Arch. Path. (Amer.) 25, 759 (1938)
- Kleinsorg, H.: Arch. exp. Path. Pharmacol. 218, 103 (1953)
- Kopf, R., Loeser, A. u. Meyer, G.:
Arch. exp. Path. Pharmacol. 212, 405 (1951)
- Kuschinsky, G. u. Langecker, H.:
Biochem. Zschr. 1947, 318
- Lampe, K. F. a. Easterday, O. D.:
J. amer. pharm. Assoc. sci. Ed. 42, 445 (1953)
- Latven, A. R. a. Molitor, H.:
J. Pharmacol. exp. Therap. 65, 89 (1939)
- Laug, E. P., Calvery, H. O., Morris, H. J. a. Woodard, G.:
J. industr. Hyg. Toxicol. 21, 173-201 (1939)
- Lehman, A. J. a. Newman, H. W.:
J. Pharmacol. exp. Therap. 60, 312 (1937)
- Lipschitz, W. L., Hadidian, Z. a. Kerpcsar, A.:
(I) J. Pharmacol. exp. Therap. 79, 97-110 (1943) - (II) J. Pharmacol. exp. Therap. 110, 27 (1954)
- Litchfield, J. T. jr. a. Wilcoxon, F.:
J. Pharmacol. exp. Therap. 96, 99-113 (1949)

- Loeser, A.: Arch. exp. Path. Pharmacol. 218, 36-63 (1953)
- Loeser, A. u. Stürmer, E.: Seifen-Oele-Fette-Wachse 54, 87 (1952)
- Merkblatt über Lutrol 9 der Badischen Anilin- und Sodafabrik
Ludwigshafen am Rhein: 1. Neubearbeitung, Juli 1953
- Meyer, G.: Pharmazie 3, 27 (1948)
- Meyer, G. u. Stürmer, E.: Arch. internat. Pharmacodynamie 90, 193 (1952)
- Miura, S.: Biochem. Zschr. 36, 25 (1911)
- Morgan, P. W.: Industr. engng. Chem. anal. Ed. 18, 500 (1946)
- Oettel, H.: Diskussionsbemerkung zu Loeser, A.:
Arch. exp. Path. Pharmacol. 218, 36-63 (1953)
- Pharmacopeia of the United States of America (USP XIV)
- Pohl, J.: Arch. exp. Path. Pharmacol. 37, 413 (1896)
- Quadbeck, G.: Chemiker-Ztg. 74, 91-94 (1950)
- Rudney, H.: J. biol. Chem. 210, 353, 361 (1954)
- Runderlass Reichsmin. d. Inn. v. 10. 8. 1942:
Reichsmin. -Blatt inn. Verw. 1942, 1687-1688
- Salter, W. T., Robb, P. D. a. Scharles, F. H.:
J. Nutrition 9, 11-23 (1935)
- Schirm, M.: (I) Roche-Apothekerdienst 1953, Nr. 2
(II) Roche-Apothekerdienst 1953, Nr. 3
- Scholz, J.: (I) Arch. Pharmazie 277, 145-163 (1939)
(II) Klin. Wschr. 1950, 69
- Schöller, C.: Seifen-Oele-Fette-Wachse 76, 52-53 (1950)
- Schübel, K.: Arch. exp. Path. Pharmacol. 181, 132 (1936)
- Schütz, E.: (I) Arzneim. -Forsch. 3, 451-456 (1953)
(II) Inaug. -Diss. Med. Fak. Mainz 1955
(III) Unveröffentlichte Versuche
- Seidenfeld, M. A. a. Hanzlik, P. J.:
J. Pharmacol. exp. Therap. 44, 109 (1932)
- Shaffer, C. B., Critchfield, F. H. a. Carpenter, C. P.:
(I) Amer. J. Physiol. 152, 93-99 (1948)

Shaffer, C. B. a. Critchfield, F. H.:

(II) J. amer. pharm. Assoc. sci. Ed. 36,
152-157 (1947) - (III) Anal. Chem. (Amer.)
19, 32-34 (1947)

Shaffer, C. B. , Critchfield, F. H. a. Nair III, J. H.:

(IV) J. amer. pharm. Assoc. sci. Ed. 39,
340-344 (1950)
(V) J. amer. pharm. Assoc. sci. Ed. 39,
344-348 (1950)

Sitzungsbericht Ausschuß 'Lebensmittelchemie':

Zschr. f. Lebensm. -Unt. 90, 120-124 (1950)

Smyth jr. , H. F. , Carpenter, C. P. a. Shaffer, C. B.:

(I) J. amer. pharm. Assoc. sci. Ed. 34, 172
(1945) - (II) J. amer. pharm. Assoc. sci.
Ed. 36, 157-160 (1947)

Smyth jr, H. F. , Carpenter, C. P. a. Weil, C. S.:

(III) J. amer. pharm. Assoc. sci. Ed. 39,
349-354 (1950 - (IV) J. amer. pharm.
Assoc. sci. Ed. 45, 27-30 (1955)

Smyth jr. , H. F. , Seaton, J. a. Fischer, L.:

(V) J. industr. Hyg. Toxicol. 23, 259-268
(1941)

Smyth jr. , H. F. , Carpenter, C. P. Shaffer, C. B. , Seaton, J. a. Fischer, L.:

(VI) J. industr. Hyg. Toxicol. 24, 281-284
(1942)

Snedecor:

Statistical Methods, Iowa-Press

Sulzer, R.:

Helvet, physio Helvet, physiol. pharmacol. Acta 8, 351-357
(1950)

Thomas, J. F. , Kesel, R. a. Hodge, H. C.:

J. industr. Hyg. Toxicol. 31, 256-257 (1949)

Tschakert, H. E. u. von zur Gathen, R.:

Seifen-Oele-Fette-Wachse 77, 483 (1951)

Weatherby, J. H. a. Haag, H. B.:

J. amer. pharm. Assoc. sci. Ed. 27, 466 (1938)

Whitlock, G. P. , Guerrant, N. B. a. Dutcher, R. A.:

Proc. Soc. exp. Biol. Med. 57, 124 (1944)

Wiley, F. H. , Hueper, W. C. a. von Oettingen, W. F.:

J. industr. Hyg. Toxicol. 18, 123 (1936)

Winkle jr. , W. van:

J. Pharmacol. exp. Therap. 72, 344 (1941)

- Wirth, D. . Grundlagen einer klinischen Hämatologie
der Haustiere, 2. Aufl. 1950, Urban u.
Schwarzenberg (Wien/Innsbruck)
- Wurtz, A.: Comp. rend. 49, 813-815 (1859)
- Wurzschnitt, B.: Anal. Chem. (D.) 130, 105-185 (1949)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. H. OETTEL, Leiter des Gewebehygienisch-Pharmakologischen Instituts der Badischen Anilin- und Sodafabrik Ludwigshafen am Rhein, herzlich danken für die freundliche Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit, für das stets rege Interesse und die tatkräftige Unterstützung, die er meinen Untersuchungen entgegenbrachte. Nicht zuletzt bin ich ihm für die großzügige Bereitstellung des Tiermaterials und der Versuchssubstanzen zu großem Dank verpflichtet.

Weiterhin spreche ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. A. W. FORST, Vorstand des Pharmakologischen Instituts der Universität München, meinen besten Dank aus für die freundliche Übernahme dieser Arbeit.

Auch danke ich Herrn Dr. med. W. FÖRSTER und Herrn Dr. med. H. ZELLER vom Gewerbehygienisch-Pharmakologischen Institut der Badischen Anilin- und Sodafabrik Ludwigshafen am Rhein für wertvolle Anregungen.

LEBENS LAUF

Am 31. März 1931 wurde ich, Günter Brittinger, als Sohn des Pfarrers Heinrich Brittinger und seiner Ehefrau Margarete geb. Doerr in Mannheim geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule trat ich in das humanistische Gymnasium zu Ludwigshafen am Rhein ein, wo ich am 6. Juli 1950 die Reifeprüfung bestand. Mein medizinisches Fachstudium begann ich an der Universität Heidelberg, wo ich zwei Semester immatrikuliert war. Anschließend wechselte ich als Angehöriger der Maximilianeums-Stiftung an die Universität München über. Hier legte ich am 22. Oktober 1952 die ärztliche Vorprüfung ab. Während des klinischen Studiums verbrachte ich ein Halbjahr in Pavia (Italien), die restlichen fünf Semester in München, wo ich am 27. Juli 1956 die ärztliche Prüfung bestand.

In der Folgezeit war ich als Medizinalassistent zwei Monate am Staatlichen Gesundheitsamt Ludwigshafen am Rhein und sechseinhalf Monate am Istituto di Patologia Chirurgica der Universität Pavia (Italien) tätig. Seit Juni 1957 befinde ich mich in gleicher Eigenschaft an der II. Medizinischen Klinik der Universität München.

